

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Dezember 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/096888 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 239/48**,
A61K 31/505, 31/506, A61P 35/00, C07D 239/47, 239/34,
239/42, 405/12, 401/12, 403/12, 409/12, 417/12

Bergstrasse 62, 11115 Berlin (DE). **HUWE, Christoph**;
Sandhauser Strasse 111, 13005 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05669

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Mai 2002 (23.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
DE 101 27 581.1 29. Mai 2001 (29.05.2001) DE
DE 102 12 098.6 11. März 2002 (11.03.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: **BRUMBY, Thomas**; Lepsiusstrasse 60, 12163
Berlin (DE). **JAUTELAT, Rolf**; Driesenerstrasse 1, 10439
Berlin (DE). **PRIEN, Olaf**; Lützenstrasse 12, 10711
Berlin (DE). **SCHÄFER, Martina**; Ossietzstrasse 7,
13187 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard**; Reimer-
swalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **LÜCKING, Ulrich**;

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/096888 A1

(54) Title: CDK INHIBITING PYRIMIDINES, PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: CDK INHIBITORISCHE PYRIMIDINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEI-
MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the pyrimidine derivatives of general formula (1), wherein R¹, R², X, A and B are defined
as in the description, for use as inhibitors of the cyclin-dependent kinase. The invention further relates to the production thereof as
well as to their use as medicament in the treatment of various diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel (1) in der R¹, R², X, A und
B die in der Beschreibung enthaltenen Bedeutungen haben, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Herstellung sowie
deren Verwendung als medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

CDK inhibitorische Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidinderivate, deren Herstellung sowie
5 deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener
Erkrankungen.

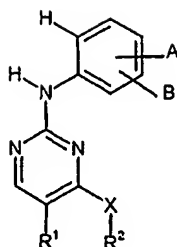
Die CDKs (cyclin-dependent kinase) ist eine Enzymfamilie, die eine wichtige
Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und somit ein besonders
10 interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle ist.
Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen
Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben,
verwendet werden.

15 Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie
beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder
substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder
neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden
unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)-
20 pyrimidinderivate (WO 00/12486), 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/
14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429),
Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-
Pyrimidine (WO 00/39101).

25 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die
bessere Eigenschaften als die bereits bekannten Inhibitoren haben. Die hier
beschriebenen Substanzen sind besser wirksam, da sie bereits im nanomolaren
Bereich inhibieren und so von anderen bereits bekannten CDK-Inhibitoren wie
z.B. Olomoucine und Roscovitine zu unterscheiden sind.

30

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



(II),

in der

 R^1

für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,

5

 R^2

für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ - R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Heteroaryl, Benzoxy oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_{10} -Cycloalkyls und das C_1 - C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, oder

10

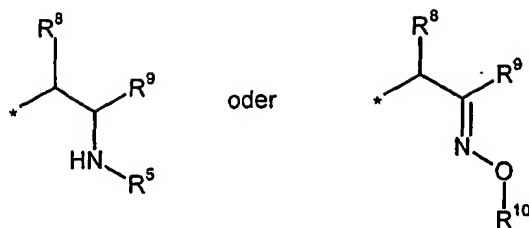
15

20

25

R^2

für die Gruppe



5

steht,

X

für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)
 oder für -OC₃-C₁₀ -Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten
 substituiert sein kann, steht

10

oder

X und R^2

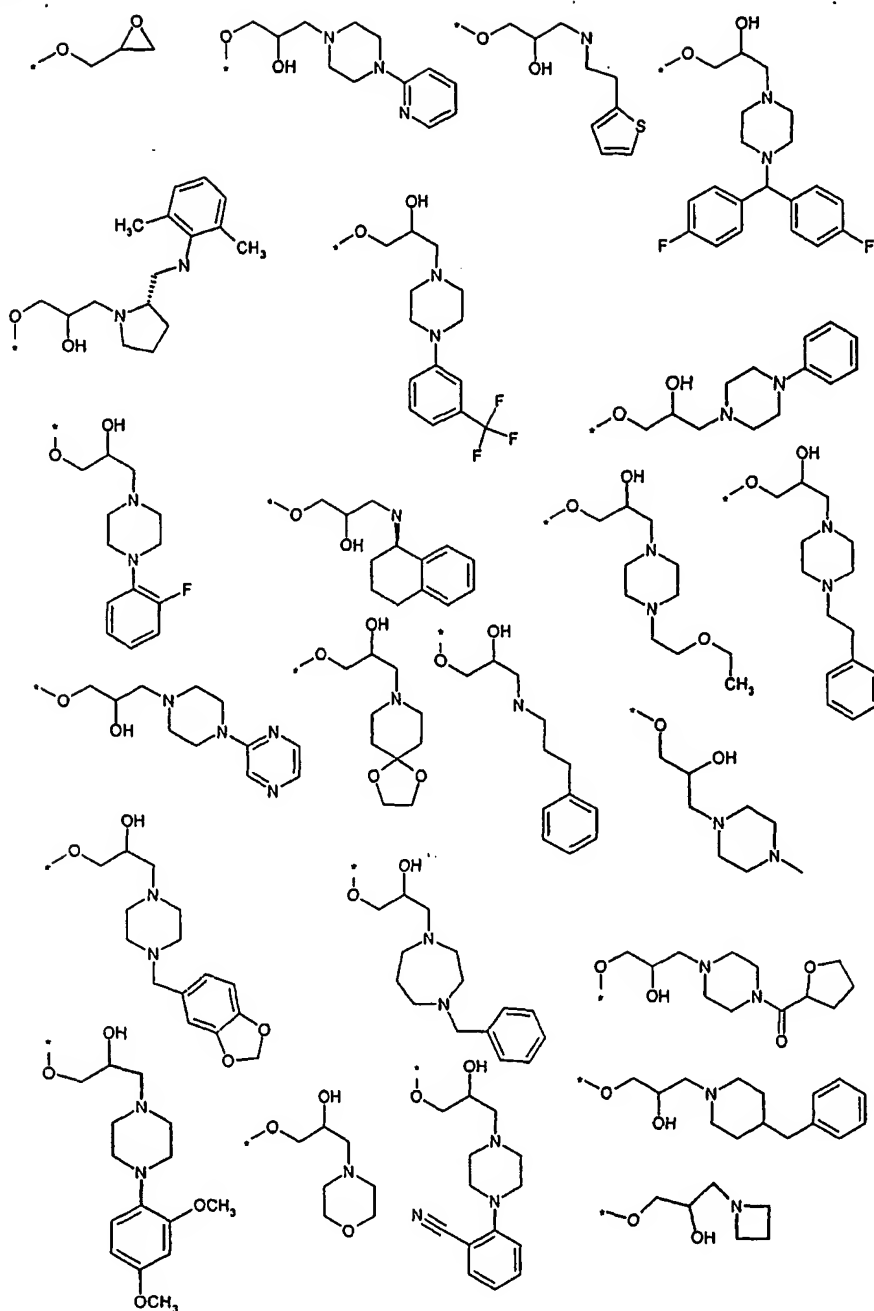
gemeinsam einen C₃-C₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der
 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten
 kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy,
 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen substituiert sein
 kann,

15

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
 C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -SR⁷, -
 S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷,
 C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴, -COR⁷ oder für

20



stehen,

oder

5 A und B

gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O oder =SO₂

- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
 gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
 Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der
 C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 5 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-
 Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-
 Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -
 NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂R⁷,
 C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc,
 10 Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann, wobei
 das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
 Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert
 sein kann,
 15 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl,
 Benzyloxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₄-Alkenyloxy,
 C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Dihydroxy-
 C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo-C₃-C₁₀-alkyl,
 Heteroaryl-C₁-C₃-alkyl,
 20 gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl-
 C₁-C₃-alkyl, oder für
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-
 Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
 25 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder mit
 der Gruppe -SO₂NR³R⁴ substituiert sein kann,
 oder für die Gruppe -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ oder -NR³R⁴
 oder
 30 R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der
 gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,
 Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein
 kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im

- Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
- 5 R^5 für Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Benzoxo, C_1 - C_6 -Alkylthio oder C_1 - C_6 -Alkoxy steht,
- R^6 für einen Heteroaryl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,
- 10 R^7 für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl mit der oben angegebenen Bedeutung, oder für die Gruppe $-NR^3R^4$ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, Phenyl, $-NR^3R^4$ oder Phenyl, welches selbst, ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,
- 15 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkoxy substituiert sein kann,
- 20 R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, - $NH-(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc,
- 25
- 30

Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_{10} -Cycloalkyls und das C_1 - C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen, und

n für 0 - 6 steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze, die bekannten Nachteile überwinden.

20 Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie
 25 beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, tert.-Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy oder Hexyloxy zu verstehen.

Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest, wie
 30 beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentythio, Isopentythio oder Hexylthio zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind im allgemeinen monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Norbornyl, Adamantanyl, etc. zu verstehen.

5

Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Falls A und B, R^3 und R^4 , X und R^2 , jeweils unabhängig voneinander, gemeinsam einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Heteroatome wie Stickstoff-Atome, Sauerstoff-Atome und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann, und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann, und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind aber auch die unter Heteroarylrest bzw. Heterocycloalkyl und Heterocycloalkenyl genannten Definitionen zu verstehen.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Unter Alkynyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkynyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylen, Propin-1-yl, Propin-3-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

- Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropy,
5 Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl
etc.

- Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie
10 Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder
tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

- Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl,
15 Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon,
wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl,
Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl,
etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder
Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl,
20 Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Naphthyridinyl,
Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl,
Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

- Heterocycloalkyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring,
25 der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene
Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält.

- Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl,
Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl,
Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl,
30 Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl etc.

Heterocycloalkenyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder

verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und der teilgesättigt ist.

Als Heterocycloalkenyle seien z. B. genannt: Pyran, Thiin, Dihydroazet, etc.

- 5 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-
10 Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

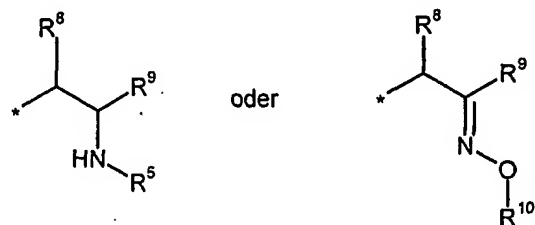
Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

15

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der

- | | | |
|----|-------|--|
| 20 | R^1 | für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht, |
| 25 | R^2 | für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ - R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl |
| 30 | | |

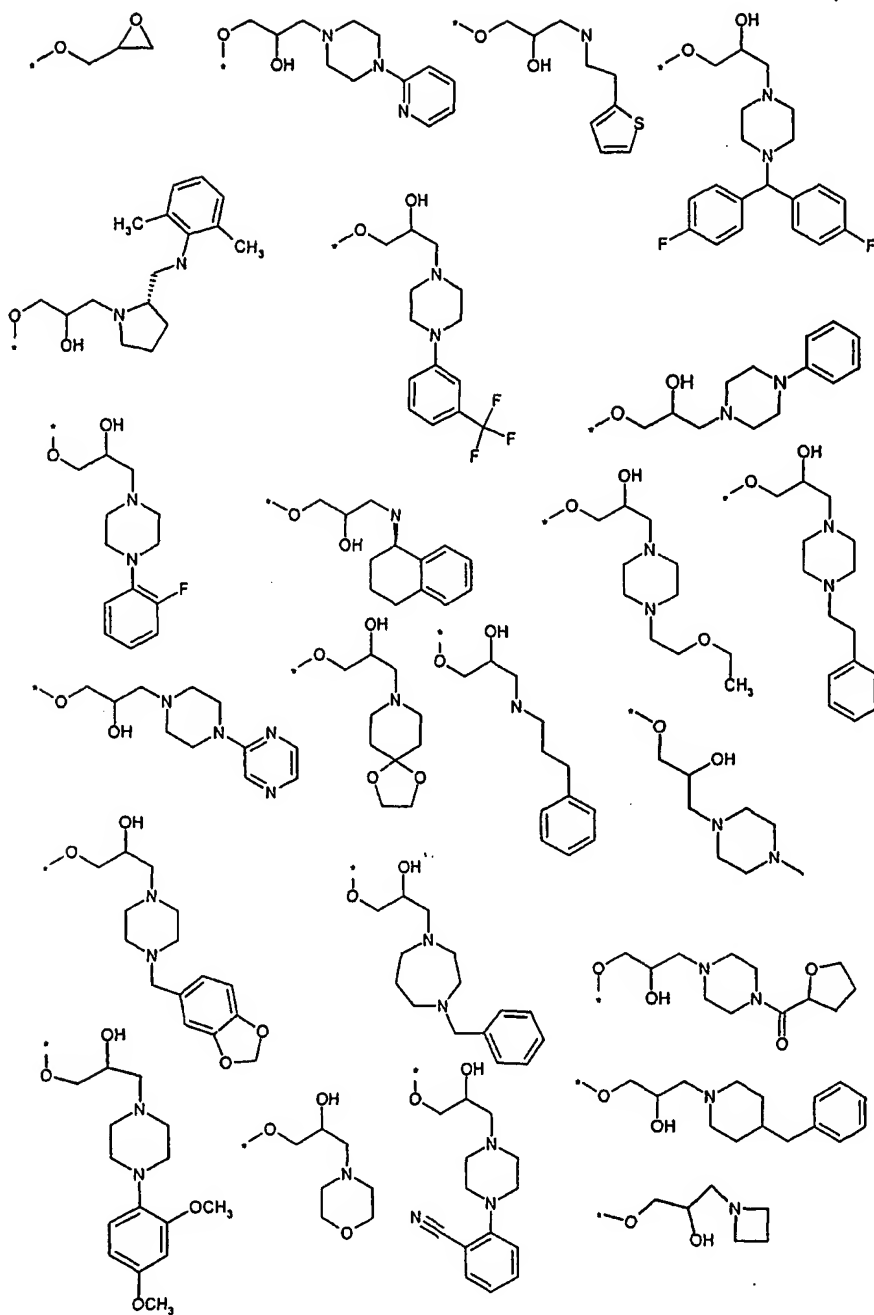
oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -(CH₂)_n-Aryl und -(CH₂)_n-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Heteroaryl, Benzoxy oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, oder
 R² für die Gruppe



steht,
 X für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl) oder für -OC₃-C₁₀-Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten substituiert sein kann, steht
 oder
 X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halaogen substituiert sein kann,

A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂P(O)OR³OR⁴, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH-(OH)-CH₃ oder für

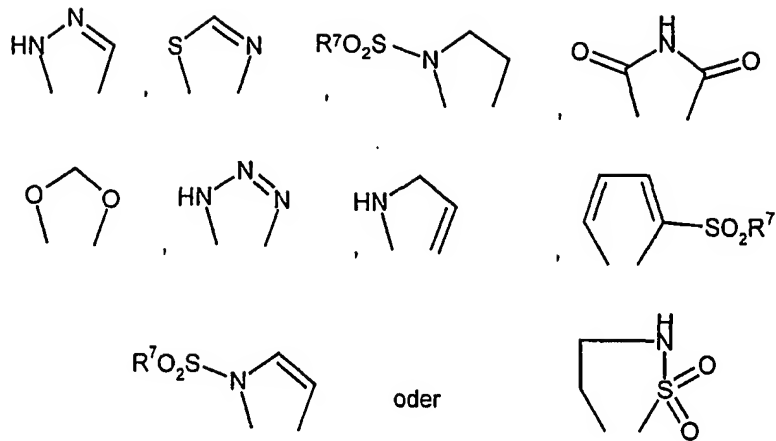
5



stehen, oder

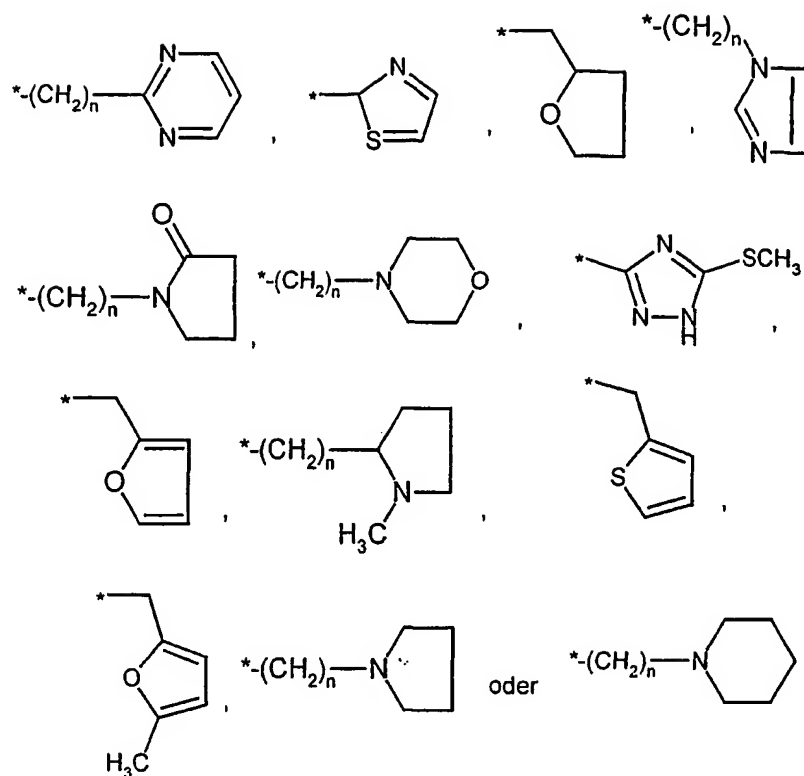
5

A und B gemeinsam eine Gruppe



- 5 bilden können,
- R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzyloxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_4 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo- C_3 - C_{10} -alkyl,
- 10 Heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl, gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl steht,
- 15 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder mit der Gruppe $-SO_2NR^3R^4$ substituiert sein kann,
- 20 oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ oder $-NR^3R^4$ oder für

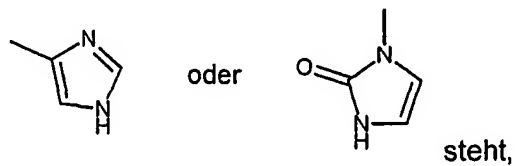
25



5 stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein können,

R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzoxo, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

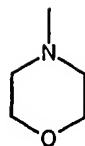
R⁶ für die Gruppe



10

steht,

R⁷ für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, -C₂H₄OH, -NR³R⁴, oder die Gruppe

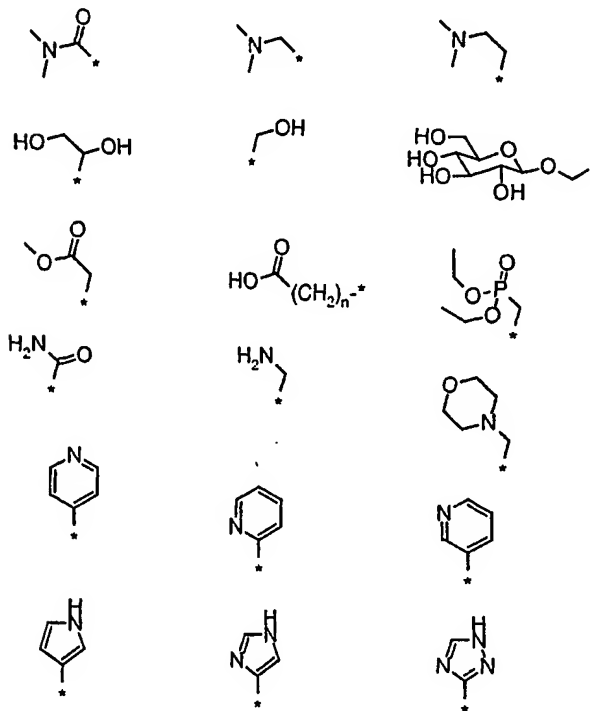


steht,

 R^8 , R^9 und R^{10}

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder für die Gruppe

5



stehen und

n für 0 – 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren,
 Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

10

Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen
 Formel I erwiesen, in der

15

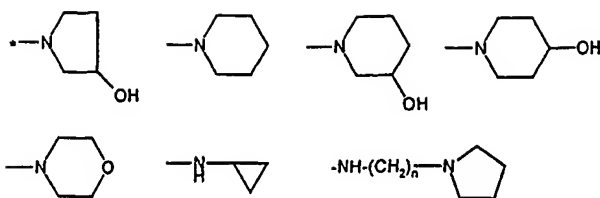
 R^1

für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_nR^5$ steht,

 R^2

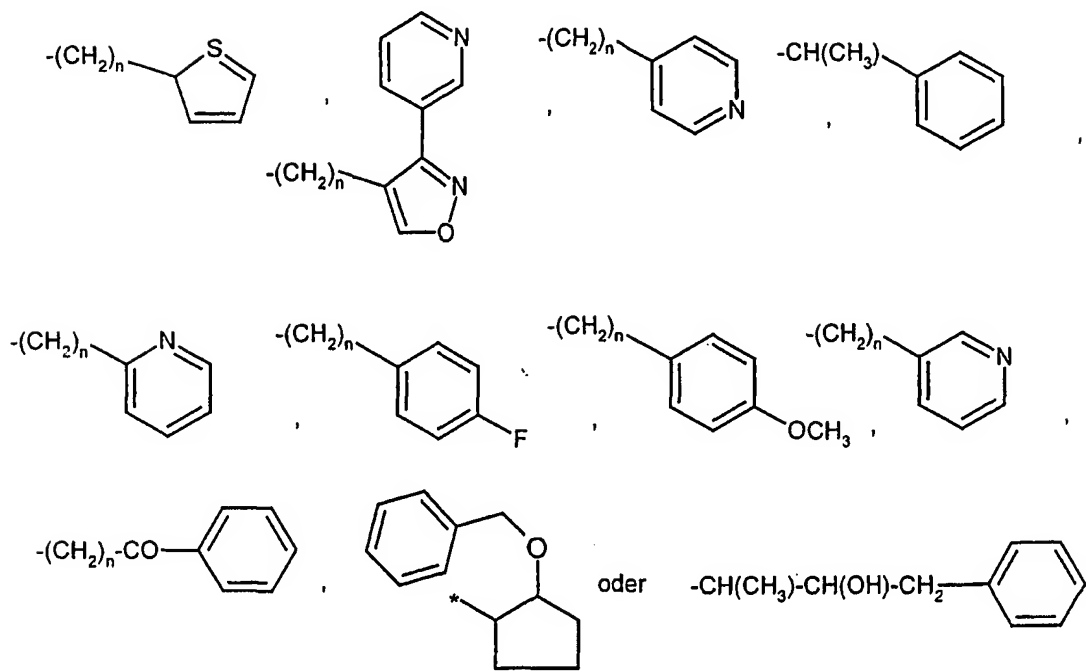
für $-CH(CH_3)-(CH_2)_nR^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$,

- CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₂H₅)-(CH₂)_n-R⁵, -CH₂-CN,
 -CH(CH₃)COCH₃, -CH(CH₃)-C(OH)(CH₃)₂,
 -CH(CH(OH)CH₃)OCH₃, -CH(C₂H₅)CO-R⁵, C₂-C₄-Alkynyl,
 -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_n-CO-C₁-C₆-Alkyl, -(CH₂)_n-C(OH)(CH₃)-
 5 Phenyl, -CH(CH₃)-C(CH₃)-R⁵, -CH(CH₃)-C(CH₃)(C₂H₅)-R⁵,
 -CH(OCH₃)-CH₂-R⁵, -CH₂-CH(OH)-R⁵, -CH(OCH₃)-CHR⁵-
 CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH₂-CH=CH₂, -CH(C₂H₅)-CH(OH)-
 (CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-
 CH(OH)-CH(CH₃)₂, (CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁶, -(CH₂)_n-(CF₂)_n-
 10 CF₃, -CH(CH₂)_n-R⁵)₂, -CH(CH₃)-CO-NH₂, -CH(CH₂OH)-
 Phenyl, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(CH₂OH)-
 CH(OH)-Phenyl, -CH(CH₂OH)-C₂H₄-R⁵, -(CH₂)_n-C≡C-
 C(CH₃)=CH-COR⁵, -CH(Ph)-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-COR⁵, -
 (CH₂)_nPO₃(R⁵)₂, -(CH₂)_n-COR⁵, -CH((CH₂)_nOR⁵)CO-R⁵, -
 15 (CH₂)_nCONHCH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nNH-COR⁵, -
 CH(CH₂)_n-R⁵-(CH₂)_n-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(CH₂)_n-C₃-C₁₀-
 Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl
 oder der Gruppe -COONH(CH₂)_nCH₃ oder -NR³R⁴
 20 substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-NR³R⁴,
 -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-R⁵,
 -C(CH₃)₂-(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₂)_n(CH₃)-(CH₂)_n-R⁵,
 -C(CH₂)_n-(CH₂)_n-R⁵, -CH(t-Butyl)-(CH₂)_n-R⁵,
 25 -CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵,
 -CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph,
 -CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_n-R⁵,
 -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph(OR⁵)₃, -NR³R⁴,
 -NH-(CH₂)_n-NR³R⁴, R⁵-(CH₂)_n-C^{*}H-CH(R⁵)-(CH₂)_n-R⁵,
 30 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CO-R⁵, -OC(O)NH-C₁-C₆-Alkyl oder
 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH-((CH₂)_nR⁵)₂,
 oder für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, welches mit der Gruppe

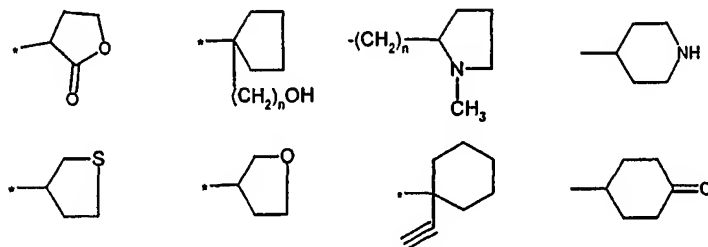


5

substituiert ist, oder für die Gruppe



oder

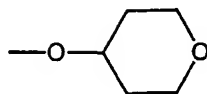


10

steht,

X

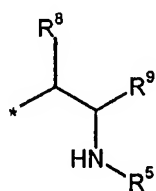
für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)
oder



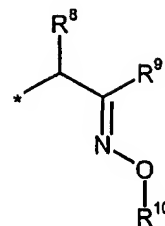
5

R²

steht, oder
für die Gruppe

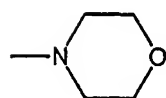


oder

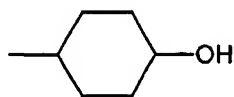
X und R²

steht,
oder
gemeinsam eine Gruppe

10



oder



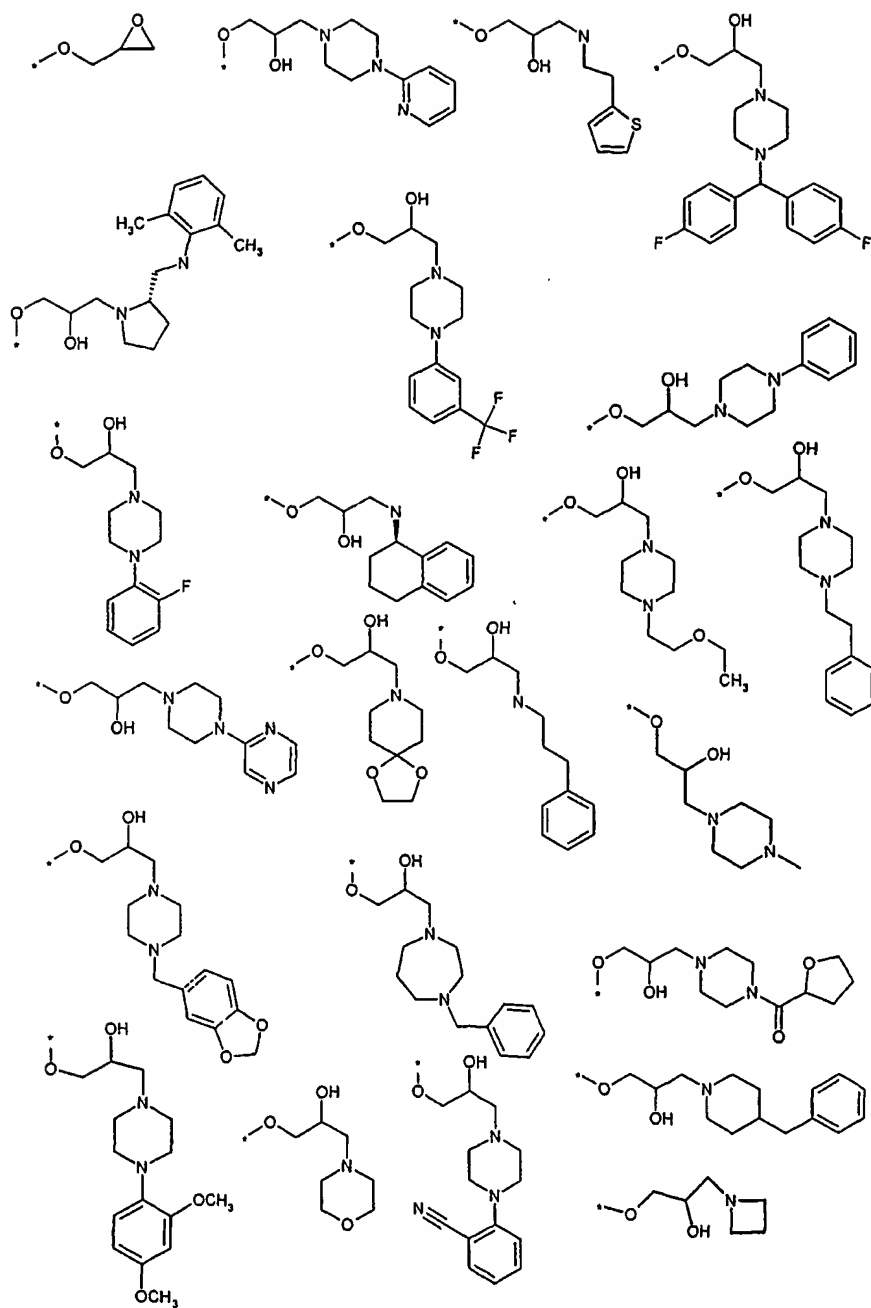
15

A und B

bilden,
jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -S-CH₃,
-SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂,
-S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃,
-SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴,
-SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵,
-COO-C₁-C₆-Alkyl, -CONR³R⁴ oder für

20

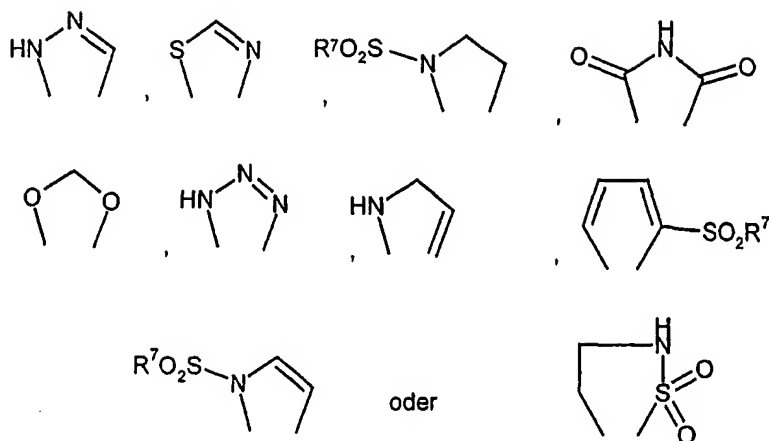
5



stehen, oder

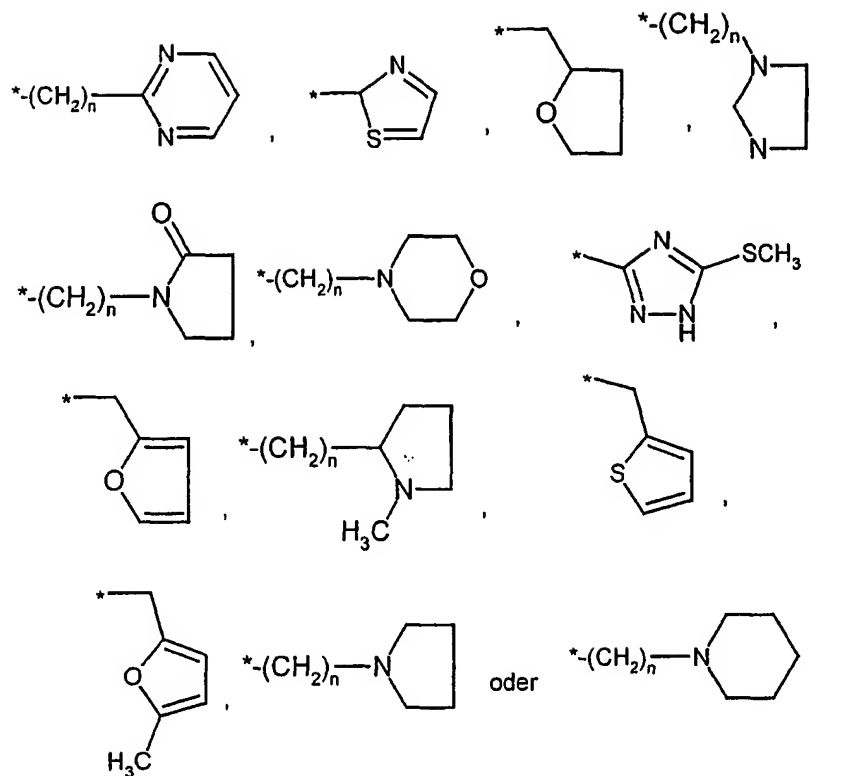
A und B gemeinsam eine Gruppe

5



- 10 R^3 und R^4 bilden können,
- 15 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzyloxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_4 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo- C_3 - C_{10} -alkyl, Heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl,
- 20 gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenylloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl steht,
- 25 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein kann,
- oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CNHNH}_2$ oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ oder für

5



10

stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein können,

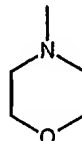
R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,
 R⁶ für die Gruppe



steht,

R^7 für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-(CH_2)_nOH$,
 $-NR^3R^4$ oder die Gruppe

5



10

steht,

 R^8, R^9 und

R^{10} für Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_n-COOH$ stehen, und

n für 0 – 6 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren,

15

Diastereoisomeren, Enantiomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen Zyklin-
abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie
20 solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis,
Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und
Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und
Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie
Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen,
25 nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische
neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophe
Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und
Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie
Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B.
30 Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen
basiert.

- Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier
- 5 aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.
- 10
- Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen
- 15 des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch
- 20 keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.
- 25 Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des
- 30 Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen

(HDAC) (Zhang H.S. *et al.* (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu

5 transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression

10 durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA

15 oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen

20 Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

25 Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle

30 relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Points" durch die

- Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der
- 5 CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den
- 10 Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.
- 15
- Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S
- 20 und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1
- 25 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine
- 30 entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Maidland N. et

- al.* (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. *Science* 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide
- 5 Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

- Der Verlust der Regulation des Zellzykluses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist
- 10 in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD)
- 15 Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten
- 20 Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).
- 25 Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die
- 30 Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. *et al.* (1999). Selective killing of

transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).

- Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen
5 ein Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch
transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die
Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in
den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit
verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht .
10 Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten
und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der
Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren
Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. *et al.*
(2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation.
15 *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-
dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr.*
Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs 2, 40-59; Rosiania G.R. & Chang Y.T.
(2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase
inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. *et al.* (1999).
20 Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent
kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A.
(2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase
modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).
- 25 Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden
diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem
Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete
pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie
zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke,
30 Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die
pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten,
Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als
Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten

sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

10 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

15 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

20

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und
25 Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

30 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis,

infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß

einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

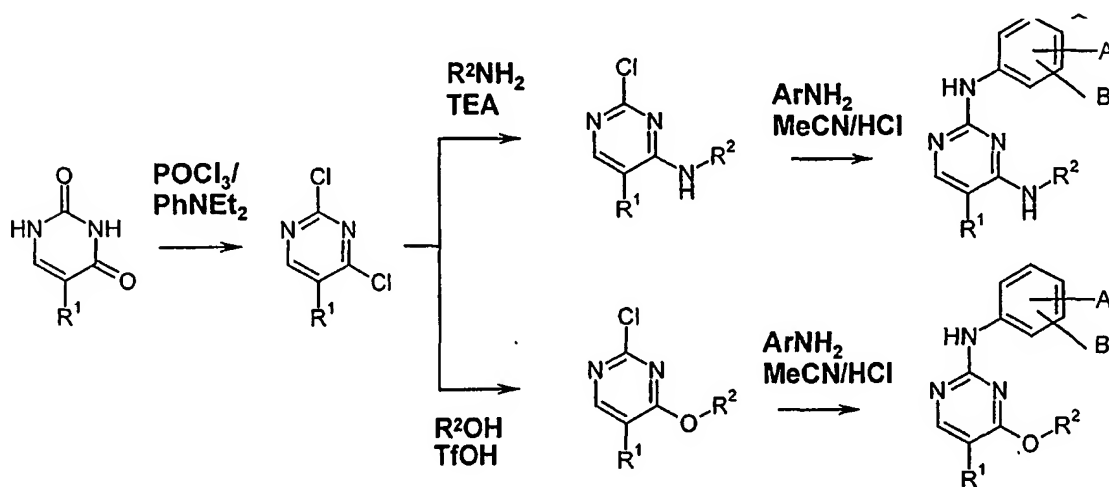
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen

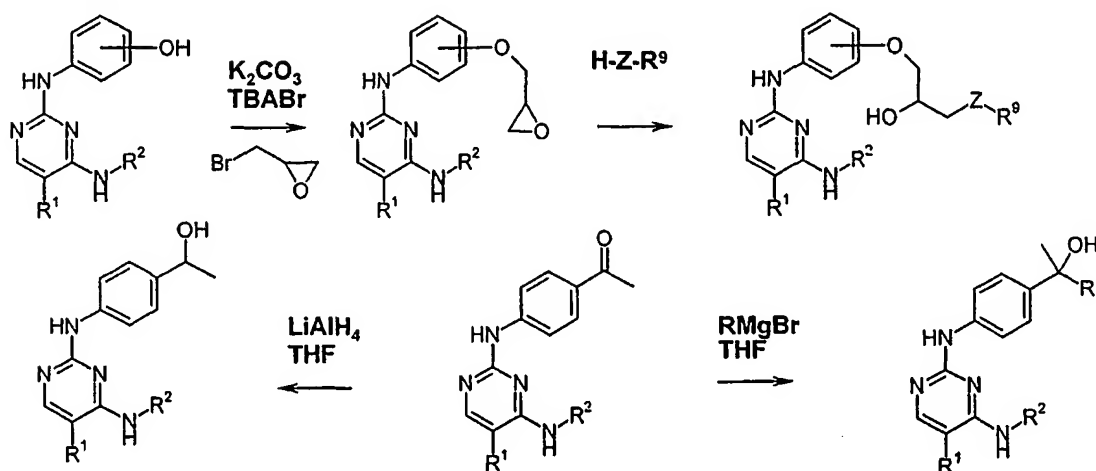
- 5 Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden allgemeinen Verfahrensschemata herstellen:

10 Schema 1

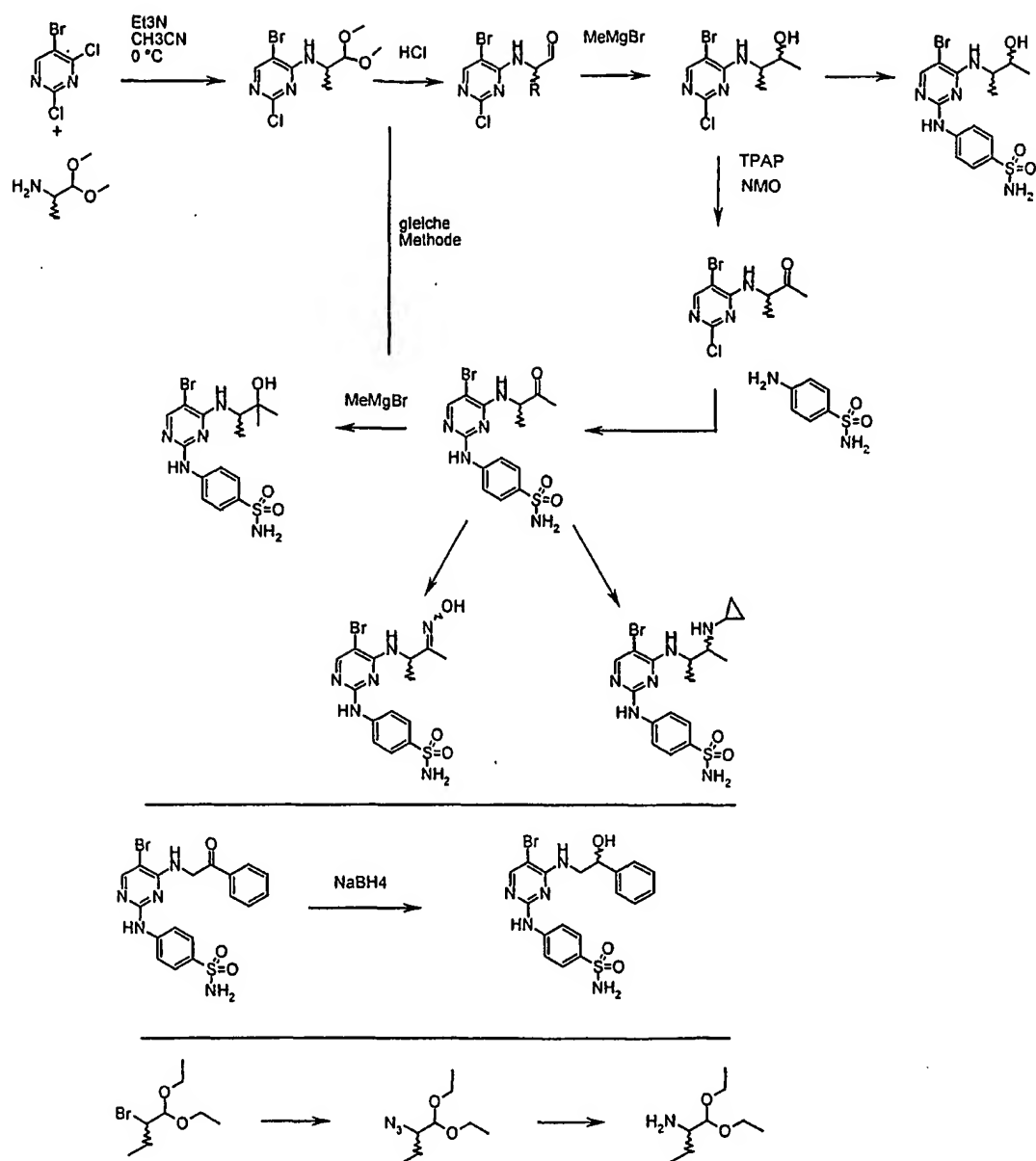


Schema 2



15 Z = O oder NH

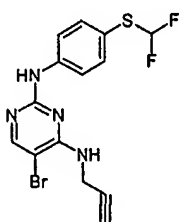
Schema 3



Beispiel 1

- 5 Herstellung von 5-Brom-N2-(4-difluormethylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin (erfolgt nach Verfahrensschema 1) (Verbindung 23).

- 245 mg (1 mmol) 2-Chlor-4-2-propynylaminopyrimidin werden in 2 ml Acetonitril gelöst und eine Suspension von 4-(Difluormethylthio)-anilinhydrochlorid
 10 [hergestellt aus 352 mg (2 mmol) 4-(Difluormethylthio)-Anilin, 1 ml Acetonitril and 0,5 ml wässrige HCl (4M in Dioxan)] wird bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter N₂-Atmosphäre am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch filtriert, die verbleibende feste Phase wird mit H₂O gewaschen und getrocknet. Eine
 15 Ausbeute von 328 mg (85%) des Produktes ist zu erwarten.



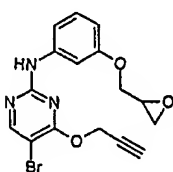
| | | |
|----|------------------|---------------|
| 6H | 8.25 (s, 1H) | Ausbeute: |
| 2C | 7.86 (d, 2H) | 85% |
| H | 7.51 (d, 2H) | |
| | 7.38 | |
| | (t, 56.8 Hz, 1H) | Schmelzpunkt: |
| | | >235°C |
| 4C | 4.18 (m, 2H) | |
| H | 3.16 (sb, 1H) | |
| | 10.24 (sb, 1H) | |
| NH | 8.17 (sb, 1H) | |

Beispiel 2

- 5 Herstellung von 5-Brom-N-(3-(oxiranylmethoxy)phenyl)-2-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinamin (Verbindung 51) und erfolgt nach Verfahrensschema 2.

1,55 g (4.9 mmol) der Verbindung 20 werden in 5,5 ml Epibromhydrin gelöst, 1,38 g K_2CO_3 und 65 mg Tetrabutylammoniumbromid werden dazu gegeben.

- 10 Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 100°C 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird das resultierende Präzipitat gesammelt und vom Ethanol umkristallisiert. Die Produktausbeute beträgt 1,15 g (62%) als weißes Pulver.



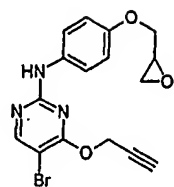
| | |
|-----|---------------|
| 6H | 8.45 (s,1H) |
| 2CH | 7.47 (s,1H) |
| | 7.32 (d,1H) |
| | 7.20 (t,1H) |
| | 6.40 (d,1H) |
| | 4.32 (dd,1H) |
| | 3.82 (dd,1H) |
| | 3.3-3.4(m,1H) |
| | 2.87 (t,1H) |
| | 2.72 (dd,1H) |
| 4CH | 5.13 (d,2H) |
| | 3.67 (t,1H) |
| NH | 9.84 (sb,1H) |

Ausbeute: 62%

Schmelzpunkt: 173°C

15

Die Substanz 40 wird analog zu Beispiel 2 hergestellt



6-H 8.36 (s,1H)
 2CH 7.60 (d,1H)
 6.91 (d,1H)
 4.28 (dd,1H)
 3.79 (dd,1H)
 3.31 (m,1H)
 2.84 (dd,1H)
 2.70 (dd,1H)

Chromatographie:
 H/EA 1:3 0.5%TEA

Ausbeute: 38%

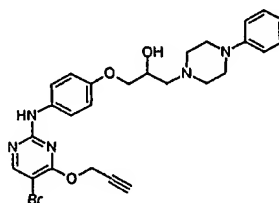
Schmelzpunkt: 140-141°C

4CH 5.07 (d,12H)
 3.65 (t,1H)
 NH 9.65 (sb,1H)
 OH

Beispiel 3

Herstellung 1-(4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol (Verbindung 41).

Zu einer Lösung von 19 mg (0.05 mM) der Substanz 51 in N,N'-Dimethylpropylharnstoff (DMPU) werden 0.2 ml einer 0.5 M 4-Phenylpiperazin-Lösung in DMPU gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 Stunden bei einer Temperatur von 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen werden 3,5 ml tertiärer Butylmethylether hinzugegeben und die organische Phase wird 5 mal mit 1,5 ml H₂O extrahiert und anschließend im Vakuum evaporiert. Der verbleibende Rest wird an 1,7g (15 µM) Lichrosphere Si60 (Gradient: Dichloromethan / Hexan 1:1 zu DCM und dann Dichloromethan / Methanol 99:1 bis 93:7) chromatographiert. Eine Produktausbeute von 17 mg (64%) wird erreicht.



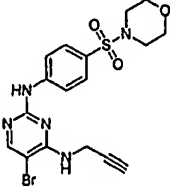
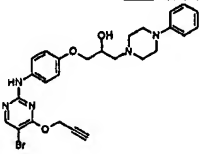
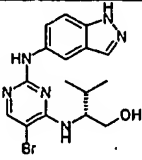
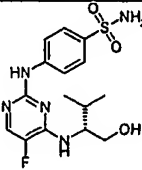
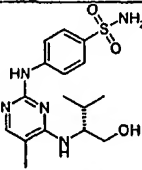
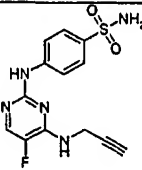
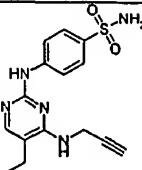
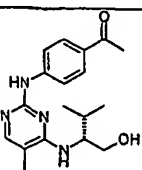
In analoger Verfahrensweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

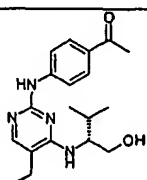
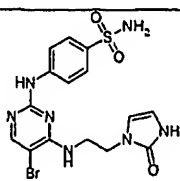
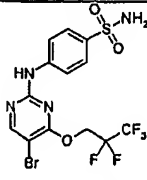
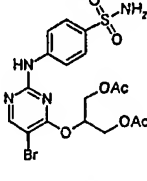
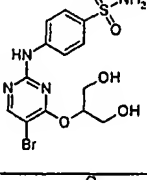
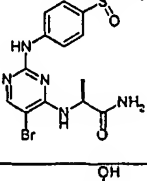
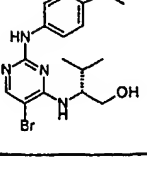
| Nr. | Struktur | Nr. | Struktur | Nr. | Struktur |
|-----|----------|-----|----------|-----|----------|
| 96 | | 97 | | 98 | |
| 99 | | 100 | | 101 | |
| 102 | | 103 | | 104 | |
| 105 | | 106 | | 107 | |
| 108 | | 109 | | 110 | |
| 111 | | 112 | | 113 | |

| Nr. | Struktur | Nr. | Struktur | Nr. | Struktur |
|-----|----------|-----|----------|-----|----------|
| 114 | | 115 | | 116 | |
| 117 | | 118 | | 119 | |

Folgende Verbindungen wurden in analoger Verfahrensweise zu den beschriebenen Beispielen hergestellt.

| Nr | Struktur | Name |
|----|----------|--|
| 28 | | 5-Brom-N2-(4-(2-Diethylaminoethylsulfonyl)phenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin |
| 30 | | 1-(4-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino-phenylthio)-3-(diethylamino)-2-propanol |
| 32 | | 5-Brom-N2-(3-phenylsulfonylphenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin |

| Nr | Struktur | Name |
|----|---|--|
| 33 |  | N-[4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonyl]morpholin |
| 41 |  | 1-(4-((5-Brom-4-(2-propynyloxy)-pyrimidin-2-yl)-amino)phenoxy)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-propanol |
| 57 |  | N-[5-Brom-4-((2R)-1-hydroxy-4-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin |
| 58 |  | 4-[[5-Fluor-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 59 |  | 4-[[5-Iod-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 62 |  | 4-[[5-Fluor-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 65 |  | 4-[[5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 66 |  | 1-[4-[(5-Iod-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon |

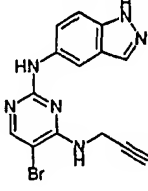
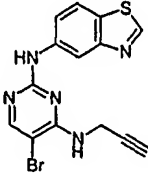
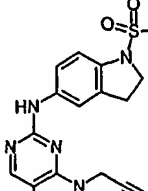
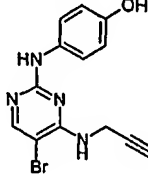
| Nr | Struktur | Name |
|----|---|---|
| 68 |  | 1-[4-[(5-Ethyl-4-((2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon |
| 72 |  | 4-[[5-Brom-4-(2-(2-oxo-imidazolin-1-yl)ethylamin)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 73 |  | 4-[[5-Brom-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 75 |  | 4-[[5-Brom-4-(1,3-bisacetoxy-2-propyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 76 |  | 4-[[5-Brom-4-(1,3-dihydroxy-2-propyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-benzolsulfonamid |
| 79 |  | N-[(5-Brom-2-(4-sulfamoylphenyl)amino-pyrimidin-4-yl)-L-alanineamid |
| 83 |  | 1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol |

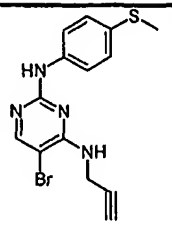
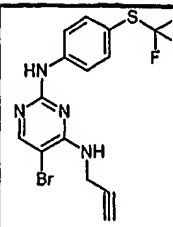
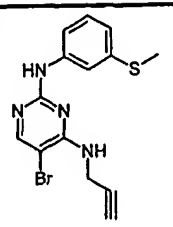
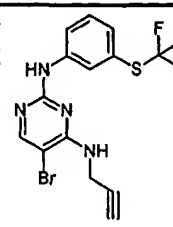
Folgende Verbindungen wurden analog zu den beschriebenen

Syntheseverfahren gemäß Schema 1 oder 2 hergestellt:

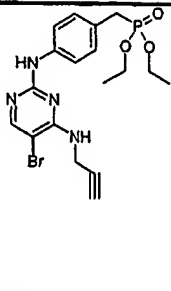
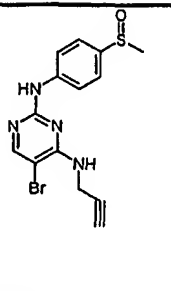
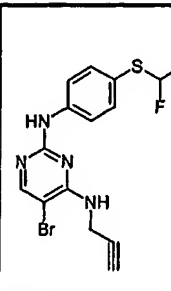
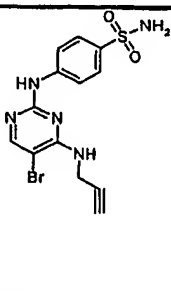
Alle NMR-Spektren werden in angegebenem Lösungsmittel gemessen oder in DMSO.

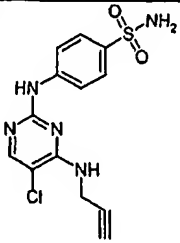
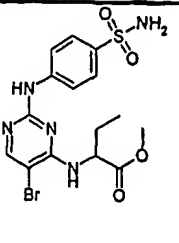
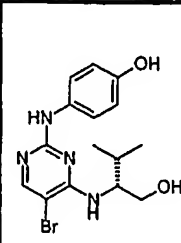
5

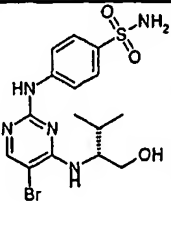
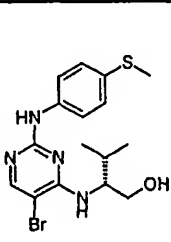
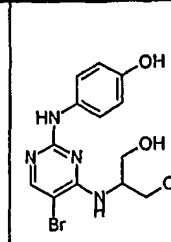
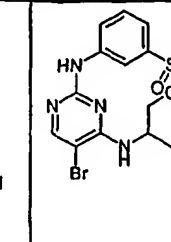
| | | | | |
|---------------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Bsp.-Nr. | 37 | 38 | 39 | 5 |
| 6-H | 8.34 (s,1H) | 8.39 (s,1H) | 8.30 (s,1H) | 8.00 (s,1H) |
| 2CH | 12.88 (sb,1H) | 9.28 (s,1H) 8.79 (s,1H) | 7.74 (s,1H) 7.44 (d,1H) | 7.52 (d,2H) 6.65 (d,2H) |
| | 8.07 (s,1H) | 7.70 (d,1H) | 7.22 (d,1H) | |
| | 7.93 (s,1H) | 8.04 (d,1H) | 3.98 (t,2H) | |
| | 7.41 (d,1H) | | 3.13 (t,2H) | |
| | 7.56 | | 2.99 (s,3H) | |
| 4CH | (dd,1H) | 4.19 (d,2H) 3.22 (sb,1H) | 4.16 (d,2H) 3.28 (sb,1H) | 4.09 (d,2H) 3.09 (s,1H) |
| NH | 4.15 (dd,2H) | 10.43(sb,1H) 8.45 (sb,1H) | 10.6(1H) 8.75 (1H) | 9.00 (s,1H) 8.96 (s,1H) |
| | 3.18 (t,1H) | | | 7.31 (t,1H) |
| | 9.30 (sb,1H) | | | |
| | 7.39 (tb,1H) | | | |
| Chro- mato- graphie | EA + 0.5% TEA 10% | - 36% | Kristallisiert MeOH 73% | - 20% |
| Aus- beute | | | | |
| Schmp. | 231°C | >235°C | 237°C | 157°C |

| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 16 | 24 | 26 | 35 |
| 6-H | 8.80 (s,1H) | 8.30 (s,1H) | 8.18 (s,1H) | 8.14 (s,1H) |
| 2CH | 7.67 (d,2H) | 7.94 (d,2H) | 7.67 (s,1H) | 8.28 (s,1H) |
| | 7.27 (d,2H) | 7.63 (d,2H) | 7.54 (d,1H) | 7.98 (d,1H) |
| | 2.47 (s,3H) | | 7.24 (t,1H) | 7.41 (t,1H) |
| 4CH | 4.17 (dd,2H) | 4.17 (dd,2H) | 6.92 (d,1H) | 7.25 (d,1H) |
| | 3.75 (t,1H) | 3.18 (t,1H) | 4.20 (dd,2H) | 4.14 (dd,2H) |
| NH | 10.55 (sb,1H) | 10.45 (sb,1H) | 3.12 (sb,1H) | 3.04 (sb,1H) |
| | 8.68 (sb,1H) | 8.22 (sb,1H) | 9.78 (sb,1H) | 9.58 (sb,1H) |
| | | | 7.95 (sb,1H) | 7.46 (sb,1H) |
| Chrom. | - | - | - | - |
| Aus- beute | 94% | 86% | 73% | 69% |
| Schmp. | 232-234°C | 160°C | 194°C | 143°C |

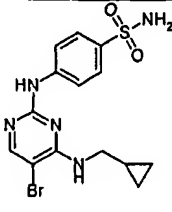
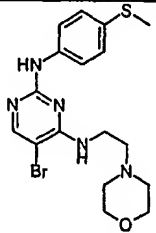
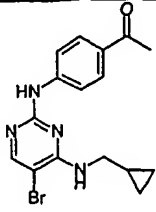
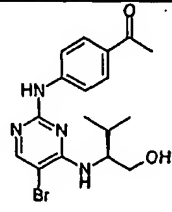
| | | | | |
|-----------------|---|--|---|---|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 27 | 36 | 34 | 21 |
| 6-H 2CH | 8.18 (s,1H) 8.73 (s,1H) 7.62 (d,1H) 7.72 (t,1H) 8.31 (d,1H) | 8.26 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.35- 7.55(m,3H) 8.06 (d,1H) | 8.25 (s,1H) 8.16 (s,1H) 7.43 (d,1H) 7.52 (t,1H) 8.01 (d,1H) 2.78 (m,2H) 1.35 (mc,2H) 1.24 (mc,2H) 0.80 (t,3H) | 8.17 (s,1H) 8.74 (s,1H) 7.43 (d,1H) 7.52 (t,1H) 8.08 (d,1H) 3.43 (t,2H) 3.70 (t,2H) |
| 4CH | 4.18 (dd,2H) 3.06 (t,1H) | 4.21 (d,2H) | 4.21 (d,2H) 3.09 (sb,1H) | 4.20 (dd,2H) 3.08 (t,1H) |
| NH | 10.02 (s,1H) 7.49 (sb,1H) | 3.09 (sb,1H) 9.68 (sb,1H) | 10.3 (sb,1H) 8.13 (sb,1H) | 9.79 (s,1H) 7.55 (tb,1H) |
| OH | | 7.30 (sb,2H) | | 4.90 (sb,1H) |
| Chrom. | - | krist.EtOH | - | - |
| Aus- beute | 69% | 64% | 87% | 59% |
| Schmp. | 144°C | 219°C | 220°C | 192.5- 193.5°C |

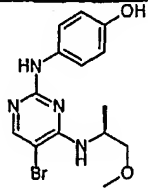
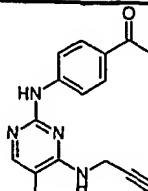
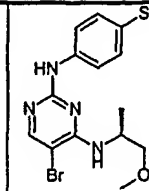
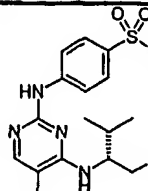
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 31 | 25 | 23 | 11 |
| 6-H | 8.25 (s,1H) | 8.14 (s,1H) | 8.25 (s,1H) | 8.29 (s,1H) |
| 2CH | 7.65 (d,2H) | 8.01 (d,2H) | 7.86 (d,2H) | 7.95 (d,2H) |
| | 7.24 (d,2H) | 7.56 (d,2H) | 7.51 (d,2H) | 7.78 (d,2H) |
| | 3.19 (d,21.3Hz,2 H) | 2.70 (s,3H) | 7.38 (t,56.8Hz,1H) | |
| 4CH | 3.95 (mc,4H) | 4.15 (dd,2H) | 4.18 (m,2H) | 4.19 (d,2H) |
| | 1.20 (t,6H) | 3.14 (t,1H) | 3.16 (sb,1H) | 3.18 (sb,1H) |
| NH | 4.17 (sb,2H) | 9.69 (sb,1H) | 10.24 (sb,1H) | 10.40 (sb,1H) |
| | 3.15 (sb,1H) | 7.55 (tb,1H) | 8.17 (sb,1H) | 8.24 (sb,1H) |
| | 10.19 (sb,1H) | | | 7.15 (sb,2H) |
| | 8.34(sb,1H) | | | |
| Chrom. | EA krist. | DCM/MeOH | - | krist. |
| Aus- beute | H/DIPE 23% | 95:5 25% | 85% | DIPE/EtOH 17% |
| Schmp. | 198°C | 217-218°C | >235°C | >235°C |

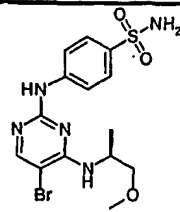
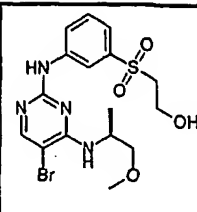
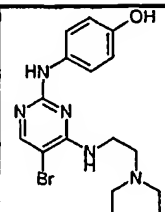
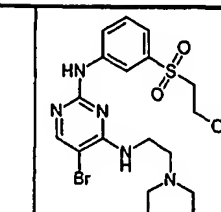
| | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 44 | 45 | 4 |
| 6-H 2CH | 8.34 (s, 1H) 7.93 (d, 2H) 7.79 (d, 2H) | 8.34 (s, 1H) 7.74 (mc, 4H) | 8.23 n(sb, 1H) 7.39 (d, 2H) 6.79 (d, 2H) |
| 4CH | 4.20 (sb, 2H) 3.31 (sb, 1H) | 4.55 (q, 1H) 1.98 (dq, 2H) 0.94 (t, 3H) | 3.52-3.71 (2H) 3.97 (mc, 1H) 1.96 (mc, 1H) |
| NH | 11.03 (sb, 1H) 9.04 (sb, 1H) 7.34 (sb, 2H) | 3.61 (s, 3H) 10.60 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.31 (db, 2H) | 0.91 (d, 3H) 0.85 (d, 3H) 10.35 (sb, 1H) 7.76 (sb, 1H) |
| Chrom. Aus- beute | krist. EtOH 27% | krist. EtOH 48% | - 52% |
| Schmp. | 252°C | 235°C | 242-243°C |

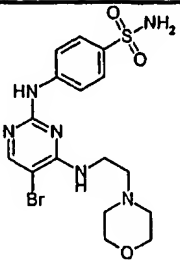
| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 10 | 15 | 3 | 19 |
| 6-H 2H | 8.27 (s,1H) 7.80 (mc,4H) | 8.17 (s,1H) 7.60 (d,2H) 7.24 (d,2H) 2.44 (s,3H) | 7.97 (s,1H) 7.44 (d,2H) 6.67 (d,2H) | 8.20-8.35 (2H) 7.90 (sb,1H) 7.50-7.64 (2H) 3.46 (t,2H) 3.70 (t,2H) |
| 4H | 3.66 (mc,2H) n.obs. 2.04 (mc,1H) | 3.5-3.7 (2H) 40.1 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.90 (d,3H) 9.95 (sb,1H) | 3.50-3.65 (4H) 4.12 (mc,1H) | 3-56-3.66 (4H) 4.28 (mc,1H) |
| NH OH | 0.97 (d,3H) 0.94 (d,3H) 10.40 (sb,1H) 7.18 (sb,2H) n. obs. | 6.96 (sb,1H) ca.4, sehr breit | 8.98 (sb,1H) 5.97 (db,1H) 8.90 (sb,1H) 4.80 (tb,2H) | NH and OH sind sehr breit |
| Chrom. | - | - | - | Kristallisiert Wasser |
| Aus- beute | 43% | 27% | 76% | 52% |
| Schmp. | 252-253°C | 192-193°C | 257-258°C | 209-210°C |

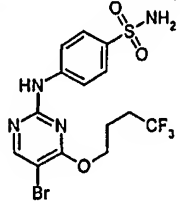
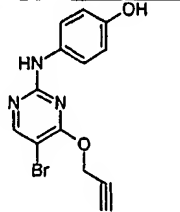
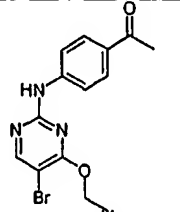
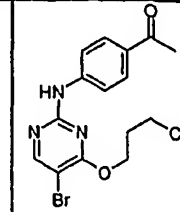
| | | | | |
|-------------------------|---|--|--|---|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 9 | 14 | 55 | 50 |
| 6-H 2H | 8.30 (s,1H) 7.82 (mc,4H) | 8.30 (s,1H) 7.55 (d,2H) 7.30 (d,2H) 2.48 (s,3H) | 8.11 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s) | 8.17 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.86 (d,2H) 2.50 (s) |
| 4H | 3.63 (mc,4H) | 3.54-3.68 (4H) 4.24 (mc,1H) | 4.19 (mc,1H) 3.61 (mc,4H) | 4.17 (dd,2H) 3.13 (t,1H) |
| NH | 4.24 | | 9.73 (s,1H) | 9.81 (s,1H) |
| OH | (mc,1H) 10.59 (b,1H) 7.2 (sb) 6.1 (sb) | 10.63 (sb,1H) 7.60 (sb,1H) 4.4 (b) | 6.20 (s,1H) 4.88 (t,2H) | 7.58 (t,1H) |
| Chrom. Aus- beute | Kristallisiert MeOH 24% | 91% | Kristallisiert MeOH/DIPE 27% | - 56% |
| Schmp. | 247-248°C | 233-234°C | 228-229°C | 241°C |

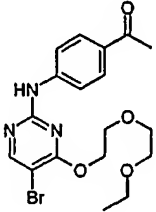
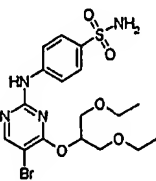
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 46 | 13 | 52 | 53 |
| 6-H | 8.07s,1H) | 8.00 (s,1H) | 8.09 (s,1H) | 8.11 (s,1H) |
| 2H | 7.91 (d,2H) 7.69 (d,2H) | 7.68 (d,2H) 7.18 (d,2H) | 7.88 (s,4H) | 7.86 (s,4H) not obs. |
| 4H | 3.30 (t,2H) n.obs.(mc,1 H) 0.45 (mc,2H) | 3.54 (q,2H) 2.53 (t,2H) 2.40-2.45 (4H) 3.58 (t,4H) | 3.32 (t,2H) 1.20 (mc,1H) 0.44 (mc,2H) 0.30 (mc,2H) | 3.62 (mc,2H) 4.06 (mc,1H) 2.02 (mc,1H) 0.97 (d,3H) 0.92 (d,3H) |
| NH | 0.30 | | 9.70 (s,1H) | 9.70 (s,1H) |
| OH | (mc,2H) 9.94 (s,1H) 7.21 (t,1H) 7.18 (s,2H) | 9.20 (sb,1H) 6.81 (tb,1H) | 7.21 (t,1H) | 6.24 (d,1H) 4.80 (sb,1H) |
| Chrom. | H/EA 1:2 | - | - | H/EA 1:2 |
| Aus- beute | 20% | 28% | 53% | 9% |
| Schmp. | 256°C | 185-186°C | 183°C | 170°C |

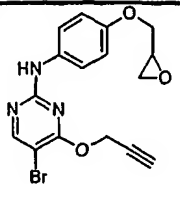
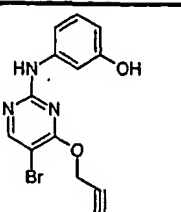
| | | | | |
|-------------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 1 | 54 | 12 | 60 |
| 6-H 2H | 7.96 (s,1H) 7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H) | 8.22 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.85 (d,2H) | 8.03 (s,1H) 7.68 (d,2H) 7.19 (d,2H) 2.43 (s,3H) | 8.10 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.66 (d,2H) not. obs. 2.74 (t,2H) |
| 4H | 1.20 (d,3H) 4.38 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.48 (dd,1H) | 4.26 (d,2H) 3.12 (sb,1H) | 1.20 (d,3H) 4.42 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.50 (dd,1H) 3.34 (s,3H) | 3.61 (mc,2H) 4.04 (mc,1H) 2.01 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.91 (d,3H) |
| NH | 3.28 (s,3H) 8.92 (sb,1H) 8.81 (sb,1H) | 9.78 (s,1H) | 9.26 (s,1H) | 9.72 (s,1H) 7.65 (s,1H) 6.27 (d,1H) |
| OH | 6.20 (tb,1H) | 7.21 (t,1H) | 6.42 (d,1H) | 4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H) |
| Chrom. Aus- beute | Kristallisiert EA 64% | Kristallisiert DIPE/MeOH 52% | Kristallisiert. EA 36% | |
| Schmp. | 165.5- 166°C | 210°C | 91°C | 150-151°C |

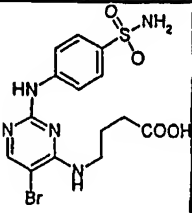
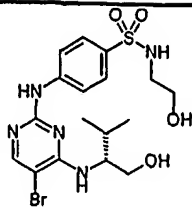
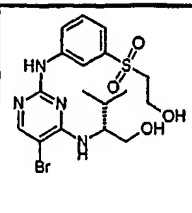
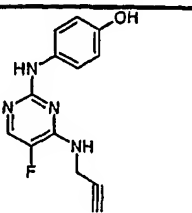
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 7 | 17 | 2 | 18 |
| 6-H | 8.32 (s, 1H) | 8.08 (s, 1H) | 7.95 (s, 1H) | 8.32 (s, 1H) |
| 4CH | 1.22 (d, 3H) | 1.21 (d, 3H) | 3.50 (q, 2H) | 3.10 (m, 2H) |
| | 4.46 | 4.53 (mc, 1H) | 2.50 (t, 2H) | 3.52 (m, 4H) |
| | (mc, 1H) | 3.41 (dd, 1H) | 2.40 (t, 4H) | 3.77-3.97 |
| | 3.40 (dd, 1H) | 3.51 (dd, 1H) | 3.59 (t, 4H) | (6H) |
| | 3.57 (dd, 1H) | 3.27 (s, 3H) | | |
| 2CH | 3.28 (s, 3H) | 8.53 (s, 1H) | 7.45 (d, 2H) | 8.40 (s, 1H) |
| | 7.80 (s, 4H) | 7.40 (d, 1H) | 6.66 (d, 2H) | 7.55-7.70 |
| | | 7.50 (t, 1H) | | (2H) |
| | | 7.86 (d, 1H) | | 7.85 (d, 1H) |
| | | 3.40 (t, 2H) | | 3.48 (m, 2H) |
| | | 3.68 (t, 2H) | | 3.70 (m, 2H) |
| NH | | 9.65 (sb, 1H) | 8.94 (sb, 1H) | |
| | 10.79 | 6.47 (db, 1H) | 8.79 (sb, 1H) | |
| OH | (sb, 1H) | 4.84 (tb, 1H) | 6.70 (tb, 1H) | 11.16 (sb, 1H) |
| | 7.84 (db, 1H) | | | 10.60 (sb, 1H) |
| | 7.31 (sb, 2H) | | | 8.20 (sb, 1H) |
| Chrom. | | - | - | kristall. |
| Aus- beute | 25% | 10% | 62% | MeOH 50% |
| Schmp. | 247°C Zers. | 201-202°C | 227.5- 228.5°C | 245°C Zers. |

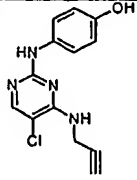
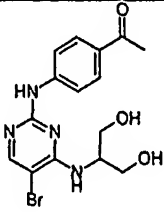
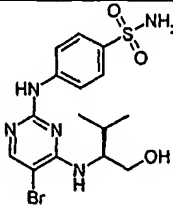
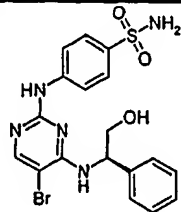
| | |
|-------------------------|---|
| |  |
| Beispiel Nr. | 8 (D ₂ O) |
| 6-H | 8.14 (s, 1H) |
| 4CH | 3.06 (sb, 2H) |
| | 3.39 (t, 4H) |
| | 3.71 (sb, 2H) |
| | 3.85 (sb, 2H) |
| | 3.94 (t, 2H) |
| 2CH | 8.00 (d, 2H) |
| | 7.72 (d, 2H) |
| NH | |
| OH | |
| Chrom. Aus- beute | krist. Wasser 25% |
| Schmp. | >275°C |

| | | | | |
|--------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 47 | 6 | 22 | 84 |
| 5-H | 8.74 (s,1H) | 8.31 (s,1H) | 8.31 (s,1H) | 8.47 (s,1H) |
| 2CH | 7.87 (d,2H) 7.74 (d,2H) | 7.47 (d,2H) 6.71 (d,2H) | 7.76 (d,2H) 7.72 (d,2H) 2.58 (s,3H) | 4.48 (t,2H) 2.01 (mc,2H) 2.44 (mc,2H) |
| 4CH | 4.50 (t,2H) 2.03 (mc,2H) 2.44 (mc,2H) | 5.04 (d,2H) 3.59 (t,1H) | 5.05 (d,2H) 2.57 (t,1H) | 7.91 (d,2H) |
| 2NH | 10.14 (s,1H) 7.21 (s,2H) | 9.02 (sb,1H) 9.40 (sb,1H) | 7.47 (sb,1H) | 7.85 (d,2H) 2.50 (s) 10.19 (s,1H) |
| Chrom. | MeOH/DCM | | - | - |
| Ausbeute | 1:9 4% | 66% | 8% | 11% |
| Schmp. | 186-187°C | 146°C | 165-166°C | 152°C |

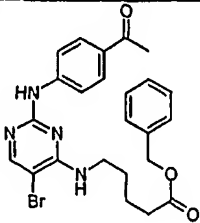
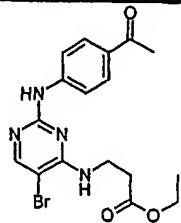
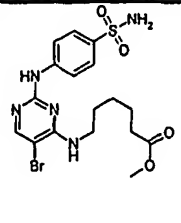
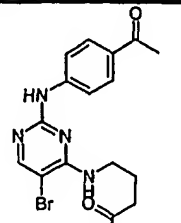
| | | |
|-------------------------|---|---|
| |  |  |
| Beispiel Nr. | 86 | 77 |
| 5-H 2CH | 8.47 (s,1H) 4.07 (mc,2H) 3.81 (mc,2H) 3.60 (mc,2H) | 8.48 (s,1H) 5.52 (m,1H) 3.68 (d,4H) 3.48 (mc,4H) |
| 4CH | 3.48 (mc,2H) 3.41 (t,2H) 1.07 (t,3H) | 1.09 (t,6H) 7.84 (d,2H) |
| 2NH | 7.84 (d,2H) 7.91 (d,2H) 10.18 (s,1H) | 7.74 (d,2H) 8.05 (vb) 3.40 (vb) |
| Chrom. Aus- beute | - 2% | - 74% |
| Schmp. | 85°C | 132°C |

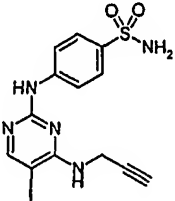
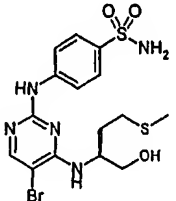
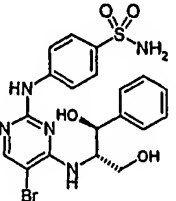
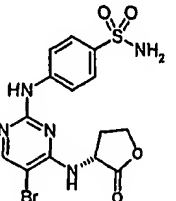
| | | |
|-----------------|---|---|
| |  |  |
| Beispiel Nr. | 40 | 20 |
| 6-H | 8.36 (s,1H) | 8.40 (s,1H) |
| 2CH | 7.60 (d,1H) 6.91 (d,1H) 4.28 (dd,1H) 3.79 (dd,1H) 3.31 (m,1H) 2.84 (dd,1H) 2.70 (dd,1H) | 7.23 (s,1H) 6.42 (d,1H) 7.06 (t,1H) 7.18 (d,1H) |
| 4CH | 5.07 (d,12H) 3.65 (t,1H) | 5.12 (d,2H) 3.60 (sb,1H) |
| NH | 9.65 (sb,1H) | 9.60 (sb,1H) |
| OH | | 9.21 (sb,1H) |
| Chrom. | H/EA 1:3 | krist. DIPE |
| Aus- beute | 0.5%TEA 38% | 35% |
| Schmp. | 140-141°C | 174°C |

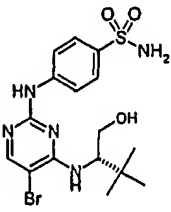
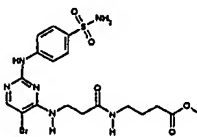
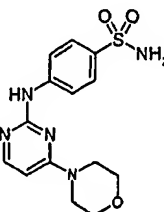
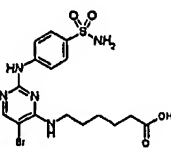
| | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 49 | 48 | 29 | 42 |
| 6-H 2H | 8.14 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.69 (d,2H) | 8.10 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.66 (d,2H) | 8.09 (s,1H) 8.50 (s,1H) 7.86 (d,1H) | 7.87 (d,3.4,1H) 7.51 (d,2H) 6.66 (d,2H) |
| 4H | 3.41 (q,2H) 2.20 (t,2H) 1.81 (q,2H) | not. obs. 2.74 (t,2H) 3.61 (mc,2H) 4.04 (mc,1H) 2.01 (mc,1H) | 7.50 (t,1H) 7.40 (d,1H) 3.40 (t,2H) 3.52-3.73 (4H) 4.09 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.97 (d,3H) | 4.13 (dd,2H) 3.08 (t,1H) |
| NH | 9.64 (s,1H) 7.64 (t,1H) | 9.72 (s,1H) 7.65 (s,1H) | 0.89 (d,3H) 9.68 (s,1H) | 8.76 (s,1H) 7.74 (tb,1H) |
| OH | 3.5 (vb) | 6.27 (d,1H) 4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H) | 6.17 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.93 (t,1H) | 8.88 (s,1H) |
| Chrom. | - | krist.MeOH/DI | DCM/EA 2:1 | H/EA 1:2 |
| Aus- beute | 9% | PE 16% | 26% | 29% |
| Schmp. | 262°C | 150-151°C | | 163°C |

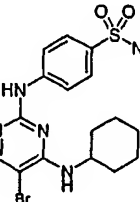
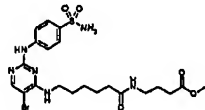
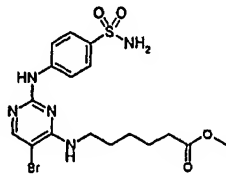
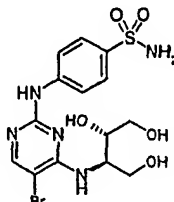
| | | | | |
|-------------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 43 | 55 | 89 | 88 |
| 6-H 2H | 7.93 (s,1H) 7.52 (d,2H) 6.68 (d,2H) | 8.11 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s) | 8.36 (s,1H) 7.7-7.8 (5H) | 8.29 (s,1H) 7.73 (d,2H) 7.57 (d,2H) |
| 4H | 3.09 (s,1H) 4.14 (d,2H) | 4.19 (mc,1H) 3.61 (mc,4H) | 3.66 (mc,2H) 4.04 (m,1H) 1.99 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.89 (d,3H) | 3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H) |
| NH | 8.98 (sb,2H) 7.50 (s,1H) | 9.73 (s,1H) 6.20 (s,1H) | 11.11 (sb,1H) | 10.50 (s,1H) |
| OH | | 4.88 (t,2H) | 7.34 (sb,2H) n. obs. | 5.029 (vb) |
| Chrom. Aus- beute | H/EA 1:2 35% | krist. MeOH/ DIPE 27% | - 74% | - 27% |
| Schmp. | 168°C | 228°C | 248°C Zers. | 159°C Zers. |

| | | | | |
|-----------------|---------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 87 | 92 | 91 | 96 |
| 6-H | 8.09 (s,1H) | 8.10 (s,1H) | 8.09 (s,1H) | 8.06 (s,1H) |
| 2H | 7.90 (d,2H) | 7.91 (d,2H) | 7.98 (d,2H) | 7.88 (d,2H) |
| | 7.82 (d,2H) | 7.63 (d,2H) | 7.61 (d,2H) | 7.69 (d,2H) |
| | not. obs | 2.39 (d,3H) | 2.54 (s,6H) | |
| 4H | 3.69 (td,2H) | 1.21 (d,3H) | 1.20 (d,3H) | 3.41 (m,2H) |
| | 2.84 (t,2H) | 4.45 (mc,1H) | 4.46 (mc,1H) | 1.62 (m,4H) |
| | 7.60 (s,1H) | 3.38 (dd,1H) | 3.47 (dd,1H) | 2.41 (m,2H) |
| | 6.86 (s,1H) | 3.51 (dd,1H) | 3.51 (dd,1H) | 5.07 (s,2H) |
| | | | 3.38 (s,3H) | |
| NH | 7.34 (tb,1H) | 9.73 (sb,1H) | 9.81 (sb,1H) | 7.32 (s,5H) |
| | 9.72 (s,1H) | 7.20 (q,1H) | 6.58 (db,1H) | 9.64 (s,1H) |
| | | | | 7.16 (sb,2H) |
| OH | 11.91 (sb,1H) | 6.57 (d,1H) | | |
| Chrom. | - | H bis H/EA 1:1 | H bis H/EA | - |
| Aus- beute | 16% | 21% | 1:1 7% | 33% |
| Schmp. | 210 °C | 167-168°C | 105°C | 202°C |

| | | | | |
|-------------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 97 | 98 | 90 | 85 |
| 6-H 2H | 8.07 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s,3H) | 8.10 (s,1H) 7.86 (mc,4H) n. obs. | | 8.30 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.69 (d,2H) 2.48 (s,3H) |
| 4H | 3.41 (m,2H) 1.61 (m,4H) 2.41 (m,2H) 5.07 (s,2H) | 3.68 (t,2H) 2.68 (t,2H) 4.08 (q,2H) 1.17 (t,3H) | | 3.50 (q,2H) 1.87 (m,2H) 2.38 (t,2H) 4.03 (q,2H) |
| NH | 7.32 (s,5H) 9.70 (s,1H) 7.19 (t,1H) | 9.74 (s,1H) 7.18 (t,1H) | | 1.13 (t,3H) 10.86 (s,1H) 8.28 (sb,2H) |
| Chrom. Aus- beute | - 23% | - 32% | | - 53% |
| Schmp. | 152°C | 172 | | 184°C |

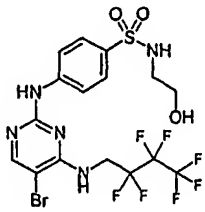
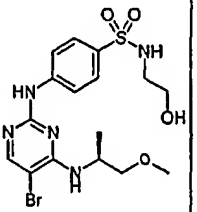
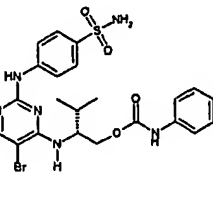
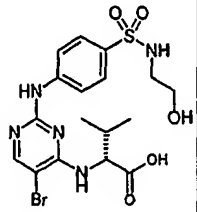
| | | | | |
|-----------------|---|--|---|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 63 | 94 | 93 | 80 |
| | 9.73 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.21 (s,3H) 4.12 (s,2H) 3.12 (s,1H) | 10.91 (s,1H) 8.34 (s,1H) 7.80 (s,4H) 7.30 (s,2H) 4.35 (m,1H) 3.58 (m,2H) 2.47 (m,2H) 2.03 (s,3H) 1.91 (m,2H) | 10.80 (s,1H) 8.30 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.30 (m,8H) 4.95 (d,1H) 4.38 (m,1H) 3.59 (d,1H) | 10.88 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.29 (m,1H) 7.79 (s,4H) 7.31 (s,2H) 4.75 (dd,1H) 3.65 (m,1H) 3.49 (m,1H) 2.10 (m,2H) |
| Aus- beute | 61% | 24% | 70% | 51% |
| Schmp. | 220 | 168 | 243 | |
| Masse | 428 (EI) | 462 (ES) | 494 (ES) | 427 (EI) |

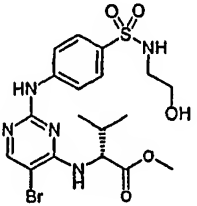
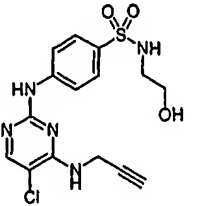
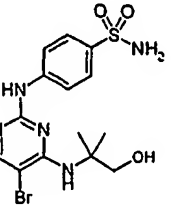
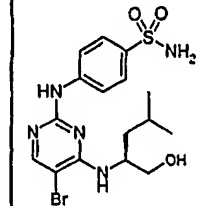
| | | | | |
|-----------------|--|---|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 120 | 121 | 122 | 123 |
| | 9.65 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.06 (d,1H) 4.71 (t,1H) 4.18 (m,1H) 3.67 (t,1H) 0.95 (s,9H) | 9.68 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.93 (t,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 7.07 (t,1H) 3.65 (m,2H) 3.56 (s,3H) 3.07 (q,2H) 2.45 (t,2H) 2.30 (t,2H) 1.65 (p,2H) | 11.30 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.85 (d,2H) 7.72 (d,2H) 7.31 (s,2H) 6.71 (d,1H) 3.85 (m,8H) | 10.79 (s,1H) 8.35 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.80 (s,4H) 7.30 (s,2H) 3.41 (m,2H) 2.22 (t,2H) 1.60 (m,4H) 1.30 (m,2H) |
| Aus- beute | 49% | 24% | 80% | 73% |
| Schmp. | | | | 252 |
| Masse | 445 (EI) | 516 (EI) | 334 (EI) | 459 (EI) |

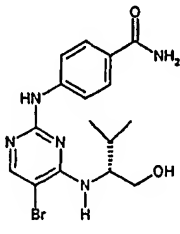
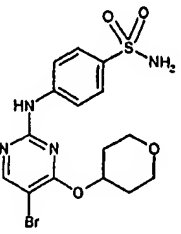
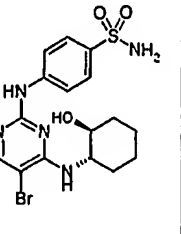
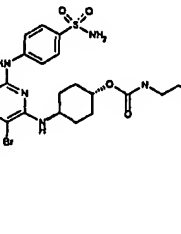
| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 95 | 124 | 125 | 126 |
| | 11.19 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.80 (s, 4H) 7.31 (s, 2H) 3.91 (m, 1H) 1.89 (m, 4H) 1.67 (m, 1H) 1.55 (m, 2H) 1.34 (m, 2H) 1.15 (m, 1H) | 9.62 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.88 (m, 3H) 7.66 (d, 2H) 7.13 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.40 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.25 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) 1.60 (m, 5H) 1.32 (m, 3H) | 9.62 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.86 (d, 2H) 7.66 (d, 2H) 7.12 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.40 (m, 2H) 2.30 (t, 2H) 1.60 (m, 4H) 1.32 (m, 2H) | 10.91 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.77 (d, 2H) 7.28 (s, 2H) 7.04 (d, 1H) 6.40 (br, 3H) 4.35 (m, 1H) 3.87 (m, 1H) 3.60 (d, 2H) 3.41 (dd, 1H) 3.28 (dd, 1H) |
| Aus- beute | 29% | 25% | 27% | 46% |
| Schmp. | 255 | | 218 | |
| Masse | 425 (EI) | 557 (ES) | 471 (EI) | 449 (EI) |

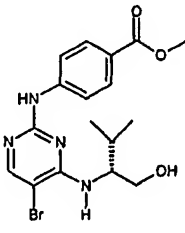
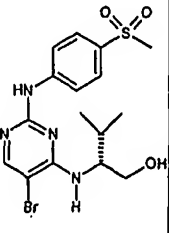
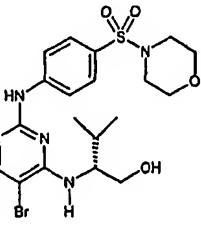
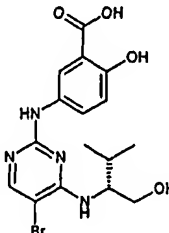
| | | | | |
|-----------------|--|---|---|--|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 127 | 128 | 129 | 130 |
| | 9.96 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.20 (s, 2H) 6.78 (d, 1H) 4.35 (m, 1H) 3.48 (m, 2H) 1.65 (m, 7H) 1.10 (m, 6H) | 9.60 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.42 (d, 1H) 7.16 (m, 3H) 4.57 (t, 2H) 3.70 (m, 1H) 3.4 (m, 5H) 2.10 (t, 2H) 1.55 (m, 4H) 1.30 (m, 2H) | 9.67 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.87 (d, 2H) 7.75 (d, 2H) 7.13 (s, 2H) 6.40 (d, 1H) 4.91 (br, 1H) 4.23 (m, 1H) 3.52 (m, 2H) 1.21 (d, 3H) | 9.65 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.87 (d, 2H) 7.64 (d, 2H) 7.14 (s, 2H) 6.53 (d, 1H) 4.62 (d, 1H) 3.90 (br, 1H) 3.40 (br, 1H) 1.88 (m, 4H) 1.50 (m, 2H) 1.30 (m, 2H) |
| Aus- beute | 18% | 94% | 61% | 58% |
| Schmp. | 220 | | 259 | 262 |
| Masse | 485 (EI) | 531 (ES) | 403 (EI) | 443 (EI) |

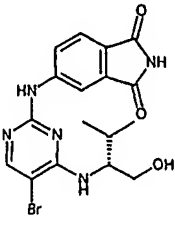
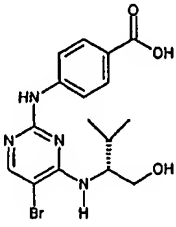
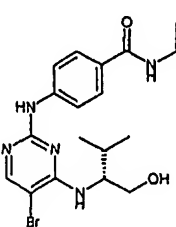
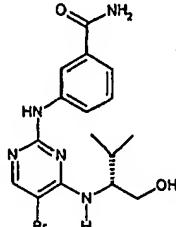
| | | | | |
|-----------------|--|---|---|---|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 131 | 132 | 133 | 134 |
| | 9.62 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.23 (s,2H) 6.75 (t,1H) 3.22 (d,2H) 1.95 (s,3H) 1.60 (m,12H) | 9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.21 (q,1H) 5.25 (d,1H) 4.77 (t,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.39 (d,3H) 2.02 (m,1H) 0.95 (dd,6H) | 9.69 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.52 (d,1H) 4.35 (dd,1H) 2.29 (m,1H) 1.07 (d,3H) 0.91 (d,3H) | 10.85 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.54 (s,1H) 3.90 (m,1H) 3.38 (t,2H) 2.78 (br,2H) 1.50 (m,11H) |
| Aus- beute | 9% | 42% | 25% | 64% |
| Schmp. | 229 | 141 | | |
| Masse | 491 (EI) | 443 (EI) | 444 (FAB) | |

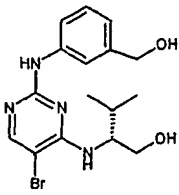
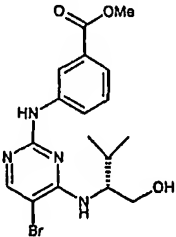
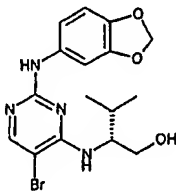
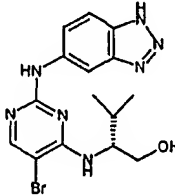
| | | | | |
|-----------------|--|--|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 135 | 136 | 137 | 138 |
| | 10.01 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.81 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 7.63 (d, 2H) 7.45 (br, 1H) 4.34 (dt, 2H) 3.32 (t, 2H) 2.71 (br, 2H) | 9.70 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.64 (d, 2H) 7.35 (t, 1H) 6.55 (d, 1H) 4.65 (t, 1H) 4.45 (m, 1H) 3.53 (m, 1H) 3.44 (m, 6H) 2.75 (q, 2H) 1.20 (d, 3H) | 9.65 (s, 1H) 9.58 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.68 (d, 2H) 7.40 (m, 2H) 7.18 (m, 4H) 6.94 (t, 1H) 6.75 (d, 1H) 4.40 (m, 3H) 2.05 (m, 1H) 0.96 (dd, 6H) | 9.70 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.89 (d, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.39 (t, 1H) 6.68 (d, 1H) 4.34 (dd, 1H) 3.36 (m, 3H) 2.25 (q, 2H) 2.29 (m, 1H) 1.05 (dd, 6H) |
| Aus- beute | 34% | 53% | 59% | 57% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 570 (ES) | 460 (ES) | 549 (ES) | 488 (ES) |

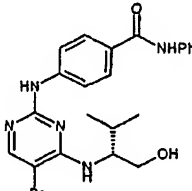
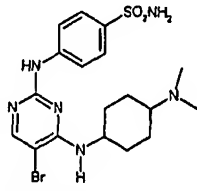
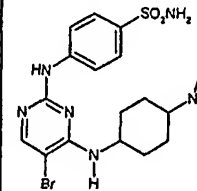
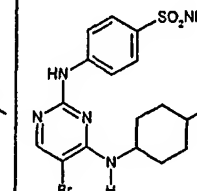
| | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 139 | 140 | 141 | 142 |
| | 9.82 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 7.82 (d, 2H) 7.64 (d, 2H) 7.39 (t, 1H) 6.55 (d, 1H) 4.64 (t, 1H) 4.50 (t, 1H) 3.65 (s, 3H) 3.4 (m, 2H) 2.75 (m, 2H) 2.35 (m, 1H) 1.00 (dd, 6H) | 9.82 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.96 (d, 2H) 7.75 (t, 1H) 7.62 (d, 2H) 7.30 (t, 1H) 4.64 (t, 1H) 4.14 (m, 2H) 3.35 (m, 2H) 3.16 (m, 1H) 2.75 (q, 2H) | 9.58 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.68 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 5.92 (s, 1H) 5.28 (t, 1H) 3.50 (d, 2H) 1.42 (s, 6H) | 9.62 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.87 (d, 2H) 7.67 (d, 2H) 7.14 (s, 2H) 6.36 (d, 1H) 4.81 (t, 1H) 4.32 (m, 1H) 3.47 (m, 2H) 1.52 (m, 3H) 0.90 (d, 3H) 0.86 (d, 3H) |
| Aus- beute | 20% | 63% | 23% | 8% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 502 (ES) | 382 (ES) | 415 (EI) | 443 (EI) |

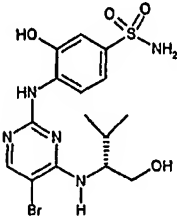
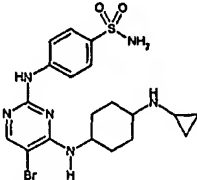
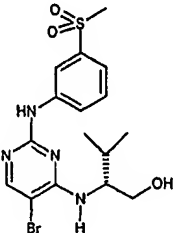
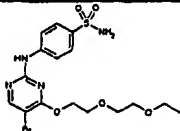
| | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 143 | 144 | 145 | 78 |
| | 10.6 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.30 (m, 5H) 7.48 (d, 1H) 7.20 (s, 1H) 4.05 (br, 1H) 3.60 (br, 2H) 2.01 (m, 1H) 0.90 (m, 6H) | 10.11 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 7.86 (d, 2H) 7.78 (d, 2H) 7.15 (br, 2H) 5.32 (m, 1H) 3.91 (m, 2H) 3.53 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) | 11.05 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.08 (d, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.30 (br, 2H) 3.88 (m, 1H) 3.65 (m, 1H) 1.95 (m, 2H) 1.69 (m, 2H) 1.35 (m, 4H) | 9.69 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.18 (s, 2H) 7.10 (t, 1H) 6.65 (d, 1H) 4.47 (m, 1H) 3.97 (m, 1H) 2.98 (m, 2H) 2.00 (m, 4H) 1.40 (m, 8H) 0.85 (t, 3H) |
| Aus- beute | 13% | 47% | 42% | 20% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 392 (EI) | 428 (EI) | 441 (EI) | 541 (ES) |

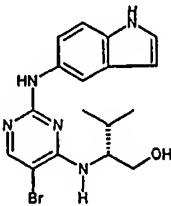
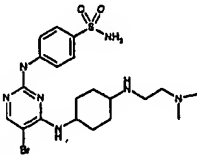
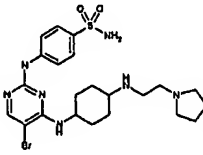
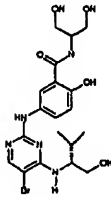
| | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 146 | 147 | 148 | 149 |
| | 11.13 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.75 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.80 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.89 (d,3H) | 11.18 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (s,4H) 7.62 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.62 (m,2H) 3.02 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.89 (d,3H) | 11.15 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (m,3H) 4.01 (m,1H) 3.60 (m,6H) 2.85 (m,4H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.85 (d,3H) | 9.19 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (s,1H) 7.62 (m,1H) 6.85 (d,1H) 6.05 (d,1H) 4.03 (m,1H) 3.56 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.90 (d,3H) |
| Aus- beute | 86% | 33% | 79% | 42% |
| Schmp. | 225 | 211 | 232 | 241 |
| Masse | 408 (EI) | 428 (EI) | 501 (EI) | 411 (ES) |

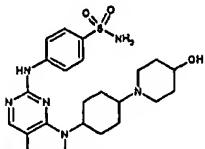
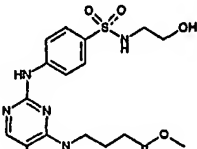
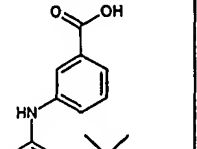
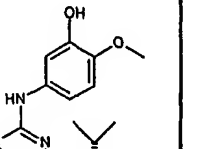
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 150 | 151 | 152 | 153 |
| | 11.19 (s,1H) 10.80 (s,1H) 8.30 (m,2H) 7.85 (d,1H) 7.72 (d,1H) 7.20 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.01 (d,3H) 0.90 (d,3H) | 10.96 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.95 (m,2H) 7.65 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (M,6H) | 9.50 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.75 (m,5H) 6.17 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.64 (br,2H) 4.05 (m,1H) 3.94 (m,1H) 3.52 (m,6H) 2.01 (m,1H) 0.93 (dd,6H) | 12.90 (s,1H) 9.45 (s,1H) 8.52 (s,1H) 8.05 (s,1H) 7.82 (d,1H) 7.50 (d,1H) 7.32 (t,1H) 6.11 (d,1H) 4.72 (s,1H) 4.10 (s,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H) |
| Aus- beute | 27% | 65% | 85% | 9% |
| Schmp. | | | | 231 |
| Masse | 420 (ES) | 395 (ES) | 468 (ES) | 395 (ES) |

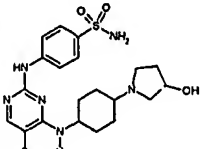
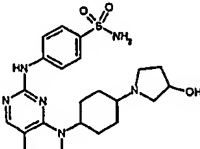
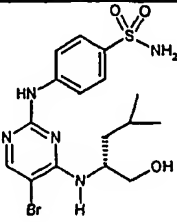
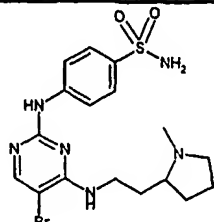
| | | | | |
|-----------------|--|---|---|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 154 | 155 | 156 | 157 |
| | 10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.05 (d,1H) 4.50 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.93 (d,3H) 0.85 (d,3H) | 11.05 (s,1H) 8.34 (m,2H) 7.75 (m,3H) 7.52 (t,1H) 4.04 (m,1H) 3.85 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.94 (d,3H) 0.85 (d,3H) | 10.51 (s,1H) 8.22 (s,1H) 7.71 (d,1H) 7.27 (m,1H) 6.86 (m,2H) 6.06 (s,2H) 3.96 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.99 (m,1H) 0.90 (m,6H) | 15.50 (s,1H) 9.50 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.80 (d,1H) 7.53 (d,1H) 6.16 (d,1H) 4.78 (br,1H) 4.03 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.91 (dd,6H) |
| Aus- beute | 90% | 48% | 77% | 21% |
| Schmp. | 170 | 181 | 177 | 196 |
| Masse | 381 (ES) | 409 (ES) | 394 (EI) | 391 (EI) |

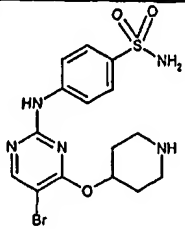
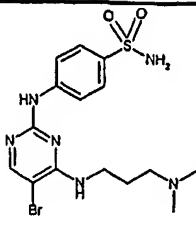
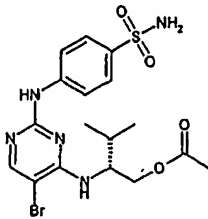
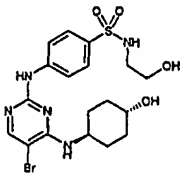
| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| |  |  Diastereomere 1/2 (ca. 1:3) |  Diastereomere 1/2 (ca. 6:1) |  |
| Beispiel Nr. | 158 | 159 * | 160 * | 161 * |
| | 10.80 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.97 (d, 2H) 7.88 (m, 3H) 7.52 (m, 5H) 4.01 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.91 (m, 6H) | 9.65 (s, 1H, 1+2) 8.08 (s, 1H, 1+2) 7.88 (d, 2H, 1+2) 7.65 (d, 2H, 1+2) 7.15 (s, 1H, 1+2) 6.62 (d, 1H, 2) 6.40 (d, 1H, 1) 4.05 (m, 1H, 1) 3.89 (m, 1H, 2) 2.30-1.20 (m, 15H, 1+2) | 9.65 (s, 1H, 1+2) 8.08 (s, 1H, 1+2) 7.88 (d, 2H, 1+2) 7.65 (d, 2H, 1+2) 7.15 (s, 1H, 1+2) 6.62 (d, 1H, 2) 6.40 (d, 1H, 1) 4.05 (m, 1H, 1) 3.89 (m, 1H, 2) 2.30-1.20 (m, 15H, 1+2) | 7.92 (s, 1H) 7.84 (d, 2H) 7.58 (d, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.35 (m, 2H) 3.10 (m, 1H) 2.91 (m, 2H) 2.00 (m, 2H) 1.89 (m, 2H) 1.66 (m, 4H) 1.39 (m, 5H) |
| Aus- beute | 37% | 21% | 14% | 8% |
| Schmp. | | | 199 | > 300 |
| Masse | 469 (EI) | 468 (EI) | 468 (EI) | 508 (EI) |

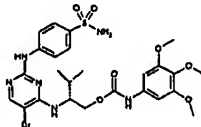
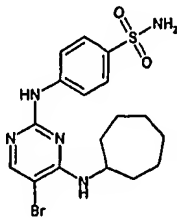
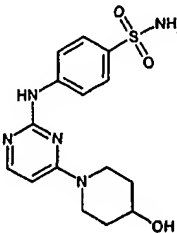
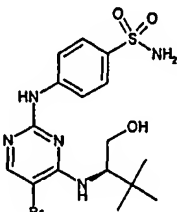
| | | | | |
|---------------|---|--|--|---|
| |  |  Diastereomere 1/2 (ca. 1:1) |  |  |
| Bsp.-Nr. | 162 | 163 * | 164 | 165 |
| | 11.25 (s, 1H) 9.40 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.43 (d, 1H) 7.07 (m, 3H) 4.06 (m, 1H) 3.63 (m, 2H) 1.98 (m, 1H) 0.95 (d, 3H) 0.85 (d, 3H) | 10.95 (s, 1H) 10.72 (s, 1H) 9.47 (br, 2H) 9.30 (br, 2H) 8.32 (2xs, 2H) 8.08 (d, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.75 (m, 6H) 7.30 (br, 4H) 6.95 (d, 1H) 4.12 (m, 1H) 3.98 (m, 1H) 3.30 (m, 1H) 3.10 (m, 1H) 2.69 (m, 2H) 2.25 (m, 2H) 1.80 (m, 18H) 1.01 (m, 4H) 0.72 (m, 4H) | 9.65 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.45 (m, 2H) 6.20 (d, 1H) 4.70 (t, 1H) 4.10 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 3.15 (s, 3H) 2.00 (m, 1H) 0.96 (d, 3H) 0.89 (d, 3H) | |
| Aus- beute | 16% | 33% | 14% | 51% |
| Schmp. | 195 | | | 162-164 |
| Masse | 446 (ES) | 480 (EI) | 429 (ES) | 462 (EI) |

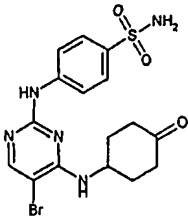
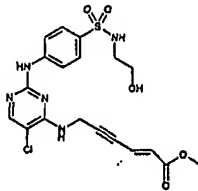
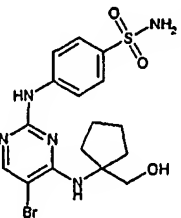
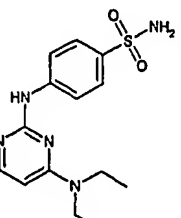
| | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|
| |  |  |  Diastereomere 1/2 (ca.1:1) |  |
| Beispiel Nr. | 166 | 167 * | 168 * | 169 |
| | 10.90 (s,1H) 8.95 (s,1H) 7.93 (m,2H) 7.25 (m,3H) 6.30 (s,1H) 6.00 (d,1H) 4.75 (tr,1H) 4.05 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.00 (m,6H) | 11.15 (br,1H) 10.90 (s,1H) 9.75 (br,2H) 8.35 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.30 (br,2H) 4.15 (m,1H) 3.50 (m,5H) 2.85 (s,6H) 1.90 (m,8H) | 11.30 (br,2H) 11.08 (s,1H) 10.92 (s,1H) 9.90 (s,1H) 9.70 (s,1H) 8.36 (2xs,2H) 8.20 (d,1H) 7.93 (d,2H) 7.75 (m,6H) 7.35 (br,4H) 7.10 (d,1H) 4.15 (m,1H) 3.98 (m,1H) 3.64 (m,8H) 3.40 (m,5H) 3.10 (m,5H) 1.95 (m,26H) | 9.05 (br,1H) 8.85 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.97 (s,1H) 7.47 (dd,1H) 6.80 (d,1H) 5.95 (d,1H) 4.80 (br,2H) 3.90 (m,2H) 3.45 (m,6H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H) |
| Aus- beute | 6% | 16% | 58% | 60% |
| Schmp. | | 256 | 261 | |
| Masse | 390 (ES) | 512 (ES) | 538 (ES) | 484 (ES) |

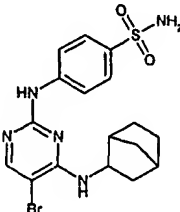
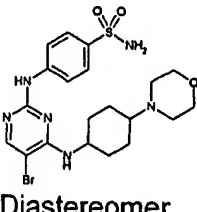
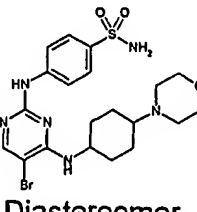
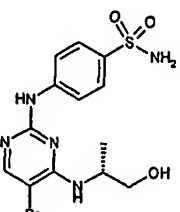
| | | | | |
|-----------------|---|--|---|--|
| |  <p>Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)</p> |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 170 * | 171 | 172 | 173 |
| | 11.05 (s,1H) 10.90 (s,1H) 10.6 (br,2H) 8.35 (2xs,2H) 8.15 (d,1H) 7.80 (m,8H) 7.30 (br,4H) 7.05 (m,1H) 4.25 (m,1H) 3.95 (m,2H) 3.65 (m,1H) 3.20 (m,10H) 1.90 (m,24H) | 10.45 (s,1H) 8.25 (s,1H) 8.00 (br,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.45 (br,1H) 3.60 (m,5H) 3.35 (m,2H) 2.80 (m,2H) 2.41 (t,2H) 1.90 (m,2H) | 11.05 (s,1H) 8.35 (m,2H) 7.82 (d,1H) 7.65 (d,2H) 7.50 (t,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.85 (d,3H) | 8.90 (s,1H) 8.72 (s,1H) 7.95 (s,1H) 7.18 (m,1H) 7.05 (dd,1H) 6.75 (d,1H) 5.99 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.03 (m,1H) 3.70 (s,3H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H) |
| Aus- beute | 64% | 7% | 65% | 40% |
| Schmp. | 226 | 164 | 206 | 144 |
| Masse | 525 (ES) | 488 (ES) | 395 (ES) | 397 (ES) |

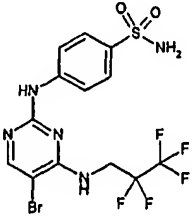
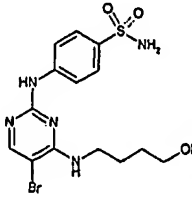
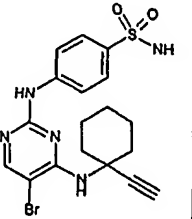
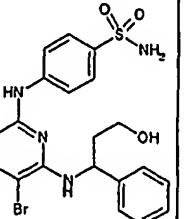
| | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|
| |  <p>Diastereomere 1/2 (ca. 1:1)</p> |  <p>Diastereomere 3/4 (ca. 1:1)</p> |  |  |
| Beispiel Nr. | 174 * | 175 * | 176 | 177 |
| | 11.05 (m,3H) 10.48 (s,1H) 8.38 (s,2H) 7.80 (m,8H) 7.80 (br,4H) 7.10 (s,1H) 6.95 (s,1H) 4.42 (m,2H) 4.18 (m,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.60 (m,20H) | 11.15 (br,1H) 11.05 (s,2H) 10.65 (br,1H) 8.30 (s,2H) 8.13 (m,2H) 7.88 (m,8H) 7.30 (br,4H) 4.40 (m,2H) 4.00 (br,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.40 (m,20H) | 8.00 (s,1H) 7.80 (m,4H) 4.48 (m,1H) 3.65 (d,2H) 1.75 (m,1H) 1.59 (m,2H) 1.01 (d,3H) 0.92 (d,3H) | 9.65 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.40 (br,1H) 7.15 (s,2H) 3.55 (m,2H) 2.55 (m,2H) 2.15 (m,2H) 1.80 (m,3H) 1.65 (m,1H) |
| Aus- beute | 95% | 51% | 3% | 8% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 511 (ES) | 511 (ES) | 443 (EI) | 456 (EI) |

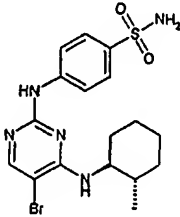
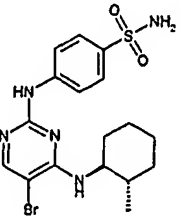
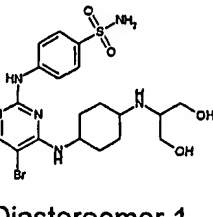
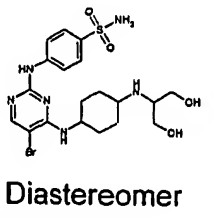
| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 178 | 179 | 180 | 181 |
| | 9.49 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.32 (br, 2H) 4.03 (m, 2H) 3.75 (m, 1H) 3.35 (m, 2H) 1.80 (m, 2H) 1.40 (m, 2H) | 9.61 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.60 (t, 1H) 7.15 (s, 2H) 3.45 (m, 2H) 2.40 (t, 2H) 2.20 (s, 6H) 1.75 (t, 2H) | 9.65 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.81 (s, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 6.64 (d, 1H) 4.28 (m, 3H) 2.00 (m, 1H) 1.98 (s, 3H) 0.98 (d, 3H) 0.93 (d, 3H) | 9.71 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.61 (d, 2H) 7.37 (t, 1H) 6.56 (d, 1H) 4.66 (m, 2H) 3.90 (m, 1H) 3.39 (m, 3H) 2.78 (q, 2H) 1.96 (m, 4H) 1.56 (m, 2H) 1.29 (m, 2H) |
| Aus- beute | 17% | 9% | 27% | 24% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 427 (EI) | 428 (EI) | 472 (ES) | 486 (ES) |

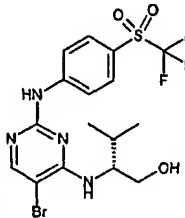
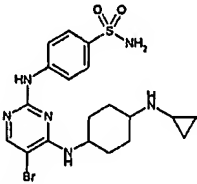
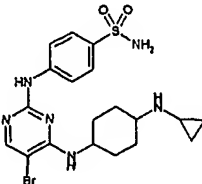
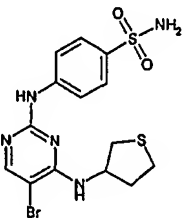
| | | | | |
|-----------------|--|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 182 | 183 | 184 | 185 |
| | 9.68 (s,1H) 9.47 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.76 (m,3H) 4.47 (m,2H) 4.30 (m,1H) 3.65 (s,6H) 3.54 (s,3H) 1.99 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H) | 10.97 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (d,1H) 7.81 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.14 (m,1H) 1.80 (m,12H) | 11.06 (s,1H) 8.04 (m,1H) 7.82 (m,2H) 7.70 (m,2H) 7.30 (s,2H) 6.72 (m,1H) 3.75 (m,5H) 1.88 (m,2H) 1.48 (m,2H) | 11.01 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.82 (s,4H) 7.40 (d,1H) 7.32 (s,2H) 4.20 (m,1H) 3.70 (m,2H) 0.97 (s,9H) |
| Aus- beute | 57% | 78% | 26% | 76% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 639 (ES) | 439 (EI) | 348 (EI) | 445 (EI) |

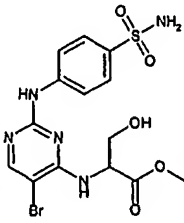
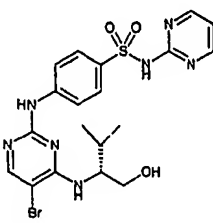
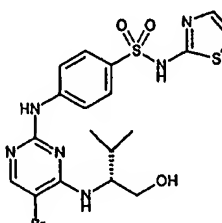
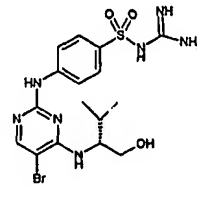
| | | | | |
|-----------------|---|--|---|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 186 | 187 | 188 | 189 |
| | 9.71 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.75 (d,1H) 4.45 (m,1H) 2.25 (m,6H) 1.90 (m,2H) | 7.75 (s,1H) 7.65 (d,2H) 7.58 (d,2H) 5.82 (s,1H) 4.25 (s,2H) 3.40 (t,2H) 2.82 (t,2H) 2.06 (s,3H) | 10.60 (s,1H) 8.29 (s,1H) 7.79 (d,2H) 7.71 (d,2H) 7.28 (s,2H) 6.60 (s,1H) 3.58 (s,2H) 2.10 (m,2H) 1.78 (m,2H) 1.55 (m,4H) | 11.19 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.88 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.31 (s,2H) 6.58 (d,1H) 3.60 (m,4H) 1.20 (m,6H) |
| Aus- beute | 16% | 7% | 61% | 35% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 440 (ES) | 480 (ES) | 443 (EI) | 321 (EI) |

| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| |  |  Diastereomer 1 |  Diastereomer 2 |  |
| Beispiel Nr. | 190 | 191 * | 192 * | 193 |
| | 10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.53 (br,1H) 7.25 (s,2H) 4.25 (m,1H) 2.59 (br,1H) 2.21 (br,1H) 1.94 (m,1H) 1.40 (m,7H) | 9.67 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.11 (s,2H) 6.35 (d,1H) 4.10 (m,1H) 3.62 (m,4H) 2.45 (m,4H) 2.19 (m,1H) 1.88 (m,4H) 1.65 (m,4H) | 9.63 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.55 (d,1H) 3.95 (m,1H) 3.58 (m,4H) 2.50 (m,4H) 1.96 (m,1H) 1.50 (m,4H) 1.30 (m,4H) | 10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.45 (d,1H) 7.20 (s,2H) 4.30 (br,2H) 3.53 (m,2H) 1.21 (d,3H) |
| Aus- beute | 63% | 15% | 17% | 57% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 437 (EI) | 511 (ES) | 511 (EI) | 403 (EI) |

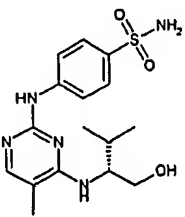
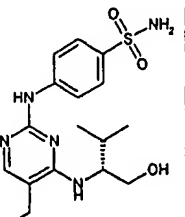
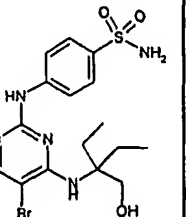
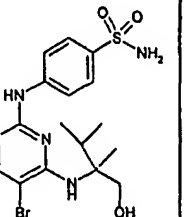
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 194 | 195 | 196 | 197 |
| | 9.89 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 7.82 (d, 2H) 7.65 (m, 3H) 7.17 (br, 2H) 4.30 (m, 2H) | 10.98 (s, 1H) 8.51 (br, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.81 (m, 4H) 7.29 (br, 2H) 3.45 (m, 4H) 1.68 (m, 2H) 1.45 (m, 2H) | 10.39 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.04 (d, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.21 (br, 2H) 6.55 (s, 1H) 3.49 (s, 1H) 2.32 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.60 (m, 5H) 1.29 (m, 1H) | 10.85 (s, 1H) 8.71 (d, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.72 (d, 2H) 7.55 (d, 2H) 7.30 (m, 6H) 5.41 (m, 1H) 3.49 (m, 2H) 2.11 (m, 2H) |
| Aus- beute | 26% | 56% | 12% | 61% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 476 (EI) | 417 (EI) | 450 (EI) | 479 (EI) |

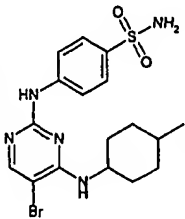
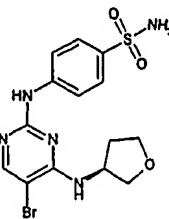
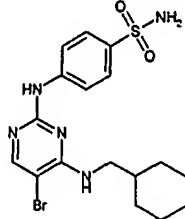
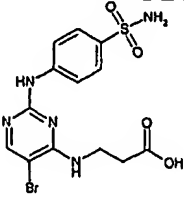
| | | | | |
|---------------|---|---|--|---|
| |  (+)- Enantiomer |  (-)- Enantiomer |  Diastereomer 1 |  Diastereomer 2 |
| Beispiel Nr. | 198 | 199 | 200 | 201 |
| | 11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H) | 11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H) | | 9.16 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.45 (d,1H) 4.35 (s,2H) 3.97 (m,1H) 3.40 (m,4H) 2.85 (m,1H) 2.55 (m,1H) 1.82 (m,2H) 1.61 (m,6H) |
| Aus- beute | 4% | 4% | 7% | 2% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 439 (EI) | 439 (EI) | 515 (ES) | 515 (ES) |

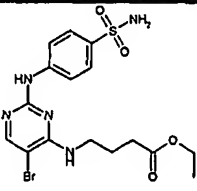
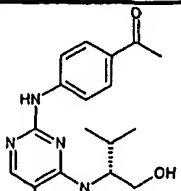
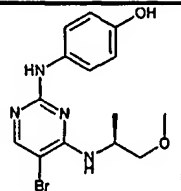
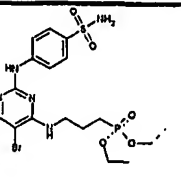
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|--|
| |  |  <p>Diastereomer 1</p> |  <p>Diastereomer 2</p> |  |
| Beispiel Nr. | 202 | 203 * | 204 * | 205 |
| | 10.21 (s,1H) 8.18 (s,1H) 8.10 (d,2H) 7.92 (d,2H) 6.39 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H) | | 9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.53 (d,1H) 3.93 (m,1H) 2.05 (m,5H) 1.51 (m,2H) 1.15 (m,2H) 0.42 (m,2H) 0.25 (m,2H) | 9.73 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.80 (d,1H) 4.67 (m,1H) 3.13 (m,1H) 2.86 (m,3H) 2.18 (m,2H) |
| Aus- beute | 10% | 2% | 2% | 16% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 483 (ES) | 480 (EI) | 480 (EI) | 430 (ES) |

| | | | | |
|-----------------|--|---|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 206 | 207 | 208 | 209 |
| | 9.75 (s,1H) 8.19 (s,1H) 7.75 (d,2H) 7.18 (d,2H) 7.17 (s,2H) 6.68 (d,1H) 5.35 (t,1H) 4.71 (m,1H) 3.91 (m,2H) 3.65 (s,3H) | 10.98 (s,1H) 8.50 (d,2H) 8.31 (s,1H) 7.97 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.57 (d,1H) 7.00 (t,1H) 4.01 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.97 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H) | 11.00 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.74 (m,5H) 7.21 (d,1H) 6.80 (d,1H) 4.00 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.95 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.90 (d,3H) | 9.55 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.80 (d,2H) 7.60 (d,2H) 6.58 (br,4H) 6.20 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.04 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H) |
| Aus- beute | 5% | 55% | 44% | 77% |
| Schmp. | 223 | 248 | 228 | 231 |
| Masse | 446 (ES) | 507 (EI) | 514 (EI) | |

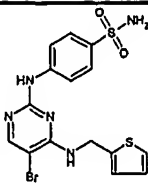
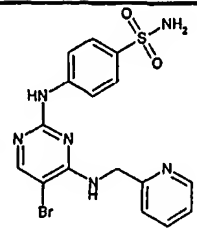
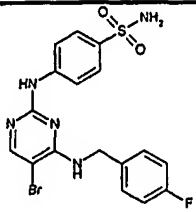
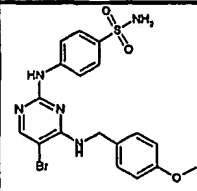
| | | | | |
|-----------------|--|--|--|---|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 210 | 211 | 212 | 71 |
| | 10.03 (s,1H) 8.38 (s,1H) 8.14 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.60 (d,1H) 7.30 (m,7H) 4.99 (s,2H) 3.42 (m,2H) 2.97 (m,2H) 1.58 (m,2H) 1.30 (m,4H) | 10.90 (s,1H) 8.40 (m,1H) 8.30 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.38 (br,1H) 3.45 (m,4H) 2.38 (s,3H) 1.62 (m,2H) 1.45 (m,2H) | 9.18 (s,1H) 9.05 (s,1H) 7.98 (s,1H) 7.18 (m,2H) 6.98 (m,2H) 6.31 (m,1H) 4.45 (t,1H) 3.47 (m,4H) 1.63 (m,2H) 1.48 (m,2H) | 9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.63 (m,3H) 7.28 (t,1H) 7.11 (s,2H) 6.88 (s,1H) 3.65 (m,2H) 2.88 (t,2H) |
| Aus- beute | 86% | 22% | 41% | 77% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 528 (CI) | 429 (EI) | 352 (EI) | 437 (EI) |

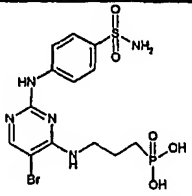
| | | | | |
|-----------------|---|---|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 213 | 61 | 214 | 215 |
| | 12.40 (br, 1H) 11.10 (s, 1H) 8.08 (d, 2H) 7.79 (m, 4H) 7.30 (s, 2H) 4.04 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.00 (m, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.90 (d, 3H) | 12.41 (br, 1H) 11.11 (s, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.80 (m, 5H) 7.30 (s, 2H) 4.08 (m, 1H) 3.63 (m, 2H) 2.50 (m, 2H) 2.01 (m, 1H) 1.15 (t, 3H) 0.99 (d, 3H) 0.92 (d, 3H) | 8.03 (s, 1H) 7.76 (m, 4h) 3.70 (s, 2H) 1.92 (m, 4H) 0.92 (m, 6H) (in MeOD) | 9.55 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.80 (d, 2H) 7.68 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 5.82 (s, 1H) 3.74 (d, 1H) 3.52 (d, 1H) 2.72 (m, 1H) 1.35 (s, 3H) 0.97 (d, 3H) 0.91 (d, 3H) |
| Aus- beute | 49% | 25% | 2% | 9% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 365 (EI) | 379 (EI) | 443 (ES) | 444 (ES) |

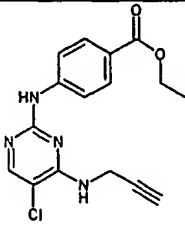
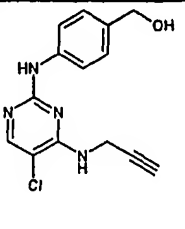
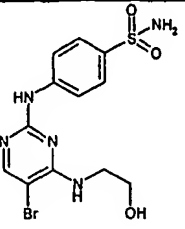
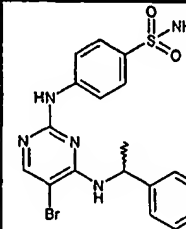
| | | | | |
|-----------------|--|--|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 216 | 217 | 218 | 219 |
| | 10.88 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.28 (br, 2H) 4.65 (m, 1H) 3.89 (m, 2H) | 10.88 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.28 (br, 2H) 4.65 (m, 1H) 3.89 (m, 2H) 3.71 (m, 2H) 2.19 (m, 2H) | 11.01 (s, 1H) 8.52 (br, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.78 (m, 4H) 7.32 (s, 2H) 3.39 (m, 2H) 1.70 (m, 6H) 1.15 (m, 3H) 0.96 (m, 2H) | 11.11 (s, 1H) 8.53 (m, 1H) 8.36 (s, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.31 (s, 2H) 3.71 (m, 2H) 2.65 (m, 2H) |
| Aus- beute | 65% | 34% | 58% | 88% |
| Schmp. | 239 | 239 | 238 | 280 |
| Masse | 439 (EI) | 413 (EI) | 439 (EI) | 416 (EI) |

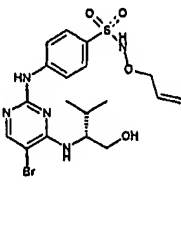
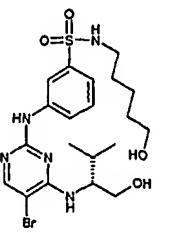
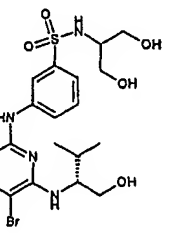
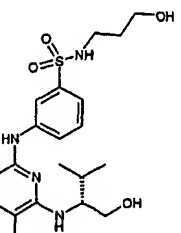
| | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 74 | 56 | 220 | 221 |
| | 9.67 (s,1H) | 9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (m,4H) 6.25 (d,1H) 4.81 (m,1H) 4.05 (m,1H) 3.61 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.92 (d,3H) | 8.92 (m,1H) 8.81 (m,1H) 7.96 (s,1H) 7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H) 6.20 (m,1H) 4.38 (m,1H) 3.48 (m,1H) 3.37 (m,1H) 1.20 (d,3H) | 9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.22 (t,1H) 7.11 (s,2H) 3.95 (m,4H) 3.48 (m,2H) 1.79 (m,4H) 1.18 (t,6H) |
| Aus- beute | 7% | 17% | 65% | 19% |
| Schmp. | 285 | 158 | 166 | |
| Masse | 457 (EI) | 392 (EI) | 354 (EI) | 522 (ES) |

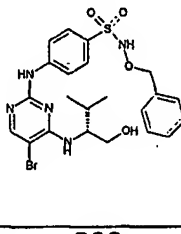
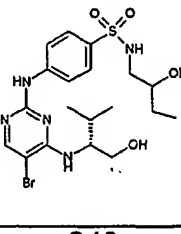
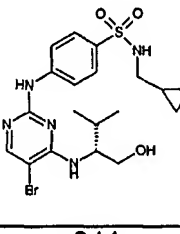
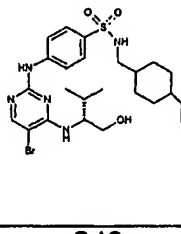
| | | | | |
|-----------------|--|---|---|---|
| | | | | |
| Beispiel Nr. | 222 | 223 | 224 | 225 |
| | 9.81 (s,1H) 9.08 (s,1H) 8.68 (s,1H) 8.35 (m,1H) 8.20 (s,1H) 8.02 (t,1H) 7.63 (m,5H) 7.17 (s,2H) 7.03 (s,1H) 4.82 (d,2H) | 9.71 (s,1H) 8.13 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.31 (t,1H) 7.14 (s,2H) 3.98 (m,2H) 3.69 (s,3H) 3.64 (s,3H) | 9.70 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.25 (m,3H) 6.11 (m,1H) 3.40 (m,5H) | 10.29 (s,1H) 8.83 (m,2H) 8.51 (m,1H) 8.26 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.51 (d,2H) 7.25 (br,2H) 4.90 (d,2H) |
| Aus- beute | 54% | 23% | 7% | 43 |
| Schmp. | 300 | 300 | | 243 |
| Masse | 501 (EI) | 465 (EI) | | 434 (EI) |

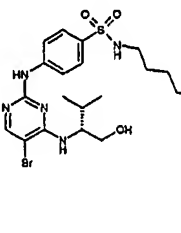
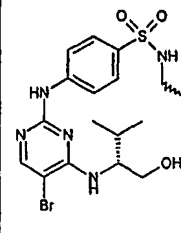
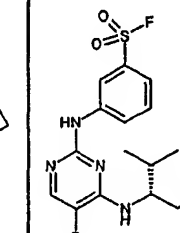
| | | | | |
|-----------------|---|---|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 226 | 227 | 228 | 229 |
| | 10.38 (s,1H) 8.52 (br,1H) 8.23 (s,1H) 7.72 (m,4H) 7.36 (m,1H) 7.22 (s,2H) 7.03 (m,1H) 6.95 (m,1H) 4.80 (d,2H) | 10.30 (s,1H) 8.78 (m,1H) 8.36 (m,3H) 7.81 (m,2H) 7.60 (m,4H) 7.22 (br,2H) 4.94 (d,2H) | 10.52 (s,1H) 8.66 (m,1H) 8.28 (s,1H) 7.63 (m,4H) 7.26 (m,6H) 4.63 (d,2H) | 10.88 (s,1H) 8.92 (m,1H) 8.33 (s,1H) 7.72 (d,2H) 7.62 (d,2H) 7.30 (m,4H) 6.89 (d,2H) 4.62 (d,2H) 3.70 (s,3H) |
| Aus- beute | 47% | 41% | 88% | 89% |
| Schmp. | 229 | 287 | 259 | 233 |
| Masse | 440 (CI) | 434 (EI) | 451 (EI) | 463 (EI) |

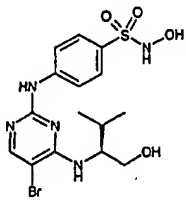
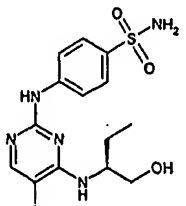
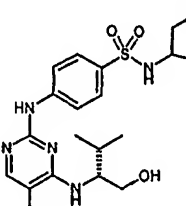
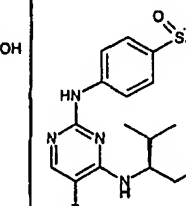
| | |
|-------------|---|
| |  |
| BeispielNr. | 230 |
| | 10.45 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.21 (s, 2H) 3.50 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 1.56 (m, 2H) |
| Ausbeute | 58% |
| Schmp. | >300 |
| Masse | 466 (ES) |

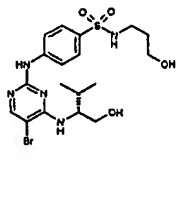
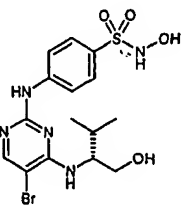
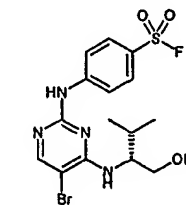
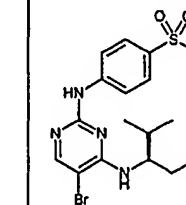
| | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel Nr. | 231 | 232 | 233 | 234 |
| | 10.3 (s, 1H) 8.34 (tr, 1H) 8.2 (s, 1H) 7.9 (m, 4H) 4.3 (q, 2H) 4.2 (m, 2H) 3.23 (tr, 1H) 1.32 (tr, 3H) | 9.28 (s, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.63 (tr, 1H) 7.18 (d, 2H) 5.0 (m, 1H) 4.3 (s, 2H) 4.14 (m, 2H) 3.11 (tr, 1H) | 10.48 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.85 (m, 4H) 7.25 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.1 (m, 1H) 3.58 (m, 4H) | 9.63 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.65 (m, 4H) 7.42 (d, 2H) 7.35 (tr, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 5.35 (m, 1H) 1.55 (d, 3H) |
| Aus- beute | 85% | 35% | 33% | 25% |
| Schmp. | | | | |
| Masse | 330 (EI) | 288 (EI) | 389 (CI) | 448 (ESI) |

| | | | | |
|--------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 235 | 236 | 237 | 238 |
| Schmp. [°C] | | | | |
| Masse | 486 (ES) | 516 (ES) | 504 (ES) | 488 (ES) |

| | | | | |
|--------------|--|--|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 239 | 240 | 241 | 242 |
| Schmp. [°C] | | | | |
| Masse | 536 (ES) | 502 (ES) | 484 (ES) | 551 (ES) |

| | | | |
|--------------|---|---|--|
| |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 243 | 244 | 245 |
| Schmp. [°C] | | | |
| Masse | 516 (ES) | 514 (ES) | 433 (ES) |

| | | | | |
|--------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 246 | 247 | 248 | 249 |
| Schmp. [°C] | | | 205 | >300 |
| Masse | 446 (ES) | 415 (EI) | 504 (ES) | 431 (ES) |

| | | | | |
|--------------|--|--|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 250 | 251 | 252 | 253 |
| Schmp. [°C] | 113 | 231 | 187 | |
| Masse | 488 (ES) | 446 (ES) | 433 (ES) | |

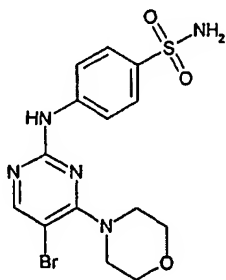
| | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| | | | | |
| Nr. | 254 | 255 | 256 | 257 |
| Schmp. [°C] | | | | |
| Masse | 399 (ES) | 444 (ES) | 474 (ES) | 486 (ES) |

Die mit *) gekennzeichneten Verbindungen Nr. 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 und 204 können über die unter Beispiel Nr. 295

5 beschriebene Verfahrensvariante hergestellt werden.

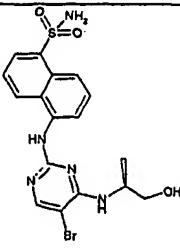
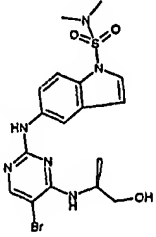
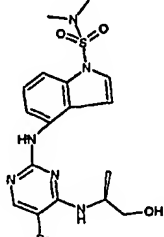
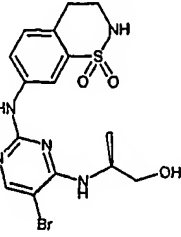
Beispiel 258

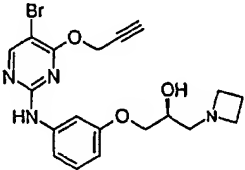
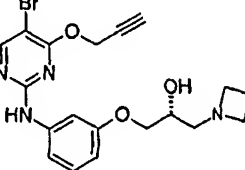
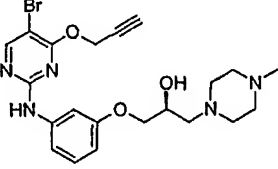
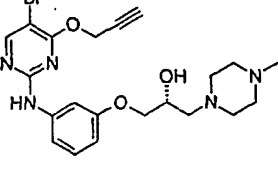
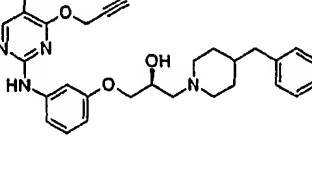
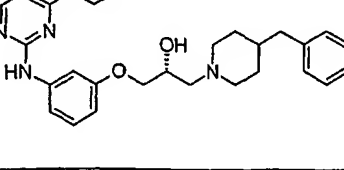
- 10 Herstellung von 4-(5-Brom-4-morpholin-4-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenylsulfonamid



- 202 mg (0.60 mmol) der Verbindung Beispiel Nr. 122 werden mit 1 ml Wasser sowie 0.2 g (1.2 mmol) Brom versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24
- 15 Stunden werden erneut 0.2 g (1.2 mmol) Brom zugegeben und weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird mittels

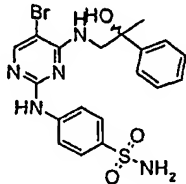
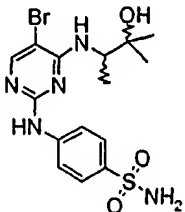
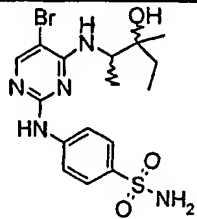
Unterdruck evaporiert und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Flashmaster II, DCM / MeOH 7:3) gereinigt. Man erhält 17 mg (0.04 mmol, 7%) des Produktes als weissen Feststoff.

| | | | | |
|--------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 259 | 260 | 261 | 262 |
| Schmp. [°C] | | 205-207 | 202-203 | |
| Masse | MS (ES) 452, 454 (M+ H, 100 %) | | | 428 (ES) |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | ESI-MS |
|--------------|---|--------|
| 263 |  | 434 |
| 264 |  | 434 |
| 265 |  | 477 |
| 266 |  | 477 |
| 267 |  | 552 |
| 268 |  | 552 |

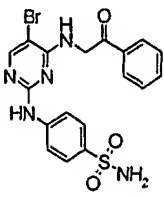
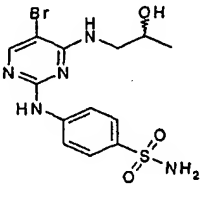
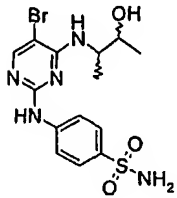
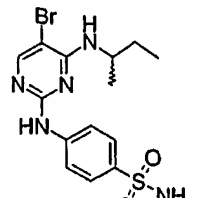
- 5 Analog der unter Beispiel 6.0 (s. Herstellung der Zwischenprodukte, Seite 186) beschriebenen Verfahrensweise zur Herstellung der Zwischenprodukte wurden auch folgende Verbindungen hergestellt:

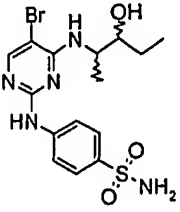
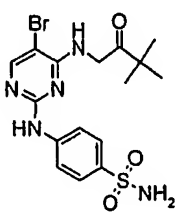
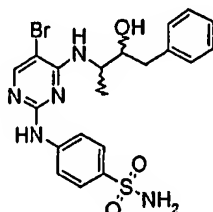
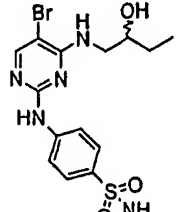
10

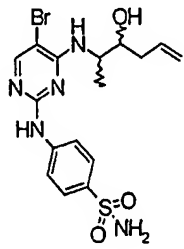
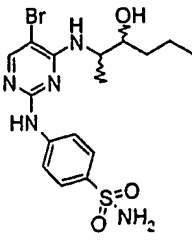
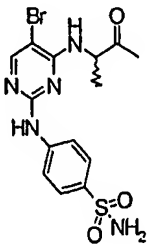
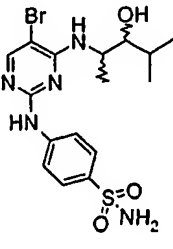
| Beispiel-Nr. | 269 | 270 | 271 |
|--------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| Ausbeute | 47% | 90% | |
| Masse | ESI : MH ⁺ 480 (100%) 478 (97%) 115 (30%) | ESI : MH ⁺ 432 (100%) 430 (94%) 157 (43%) | ESI : MH ⁺ 446 (18%) |

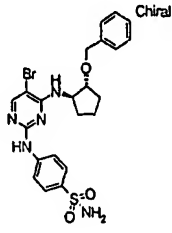
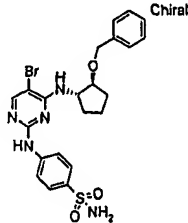
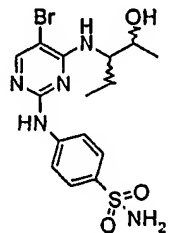
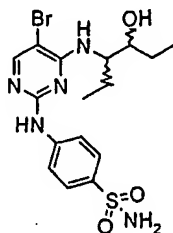
Analog zu Herstellungsbeispiel 1 wurden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

5

| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 272 | 273 | 274 | 275 |
| Aus- beute | 61% | 44% | 42% | 68% |
| Masse | EI : M ⁺ 463 (4%) 277 (8%) 105 (100%) | EI : M ⁺ 403 (24%) 358 (100%) 277 (52%) | ESI : MH ⁺ 418 100% 416 (94%) 346 (8%) | EI : M ⁺ 401 (33%) 372 (100%) 344 (38%) |

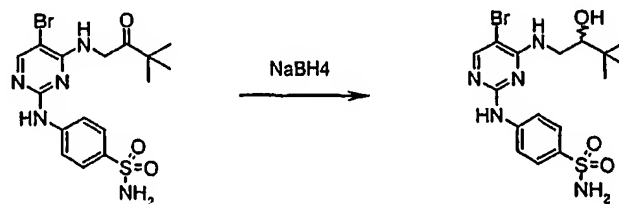
| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 276 | 277 | 278 | 279 |
| Aus- beute | 81% | 58% | ~20% | 30% |
| Masse | EI : M ⁺ 431 (5%) 372 (100%) 291 (46%) | ESI : MH ⁺ 444 (100%) 442 (97%) 115 (20%) | ESI : MH ⁺ 494 (75%) 346 (18%) 214 (55%) | ESI : MH ⁺ 418 (100%) 416 (97%) 310 (27%) |

| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 280 | 281 | 282 | 283 |
| Aus- beute | 55% | 43% | ~18% | 35% |
| Masse | ESI : MH ⁺ 444 (100%) 442 (97%) 214 (12%) | ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (95%) 346 (5%) | ESI : MH ⁺ 416 (100%) 414 (96%) 317 (4%) | ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (90%) |

| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 284 | 285 | 286 | 287 |
| Aus- beute | 51% | 46% | 47% | 61% |
| Masse | ESI : MH ⁺ 520 (100%) 518 (97%) 115 (27%) | ESI : MH ⁺ 520 (100%) 518 (97%) 115 (23%) | ESI : MH ⁺ 432 (100%) 430 (95%) 346 (5%) | ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (93%) 115 (13%) |

5

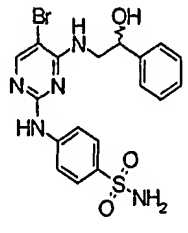
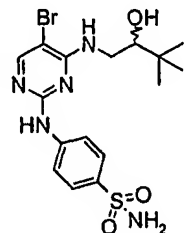
Gemäß nachfolgender Herstellungsverfahren werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:



10

30 mg (0,0678 mMol) der Verbindung Nr. 277 werden in 1 ml Methanol/Tetrahydrofuran 1:1 gelöst. Nach Zugabe von ~10 mg Natriumborhydrid wird 2 Stunden nachgerührt. Dann wird unter Kühlung mit ~3-4 Tropfen Eisessig gequenchet und eingeeengt. Nachfolgend wird das Rohprodukt

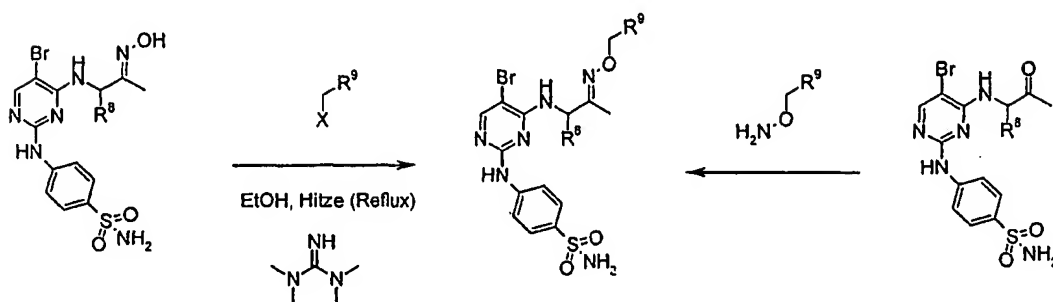
mit wenig Wasser aufgenommen, abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 21 mg (70% der Theorie) der gewünschten Verbindung.

| | | |
|------------------|---|---|
| |  |  |
| Beispiel -Nr. | 288 | 289 |
| Aus- beute | 52% | 70% |
| Masse | EI: M ⁺ 465 (5%) 358 (40%) 207 (31%) | ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (93%) 117 (20%) |

Beispiel 290**5 Herstellung der Oximether-Pyrimidin-Verbindungen der allgemeinen Formel I**

Die Herstellung der Oximether erfolgt nach dem folgenden allgemeinen Reaktionsschema:

10

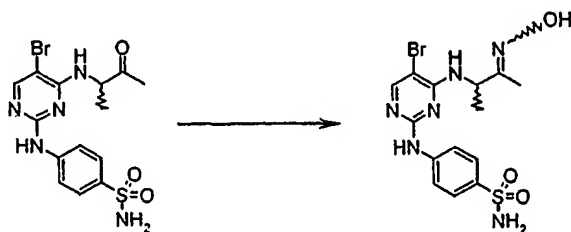


15

R⁸ und R⁹ haben die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen.

Herstellung von Beispiel 290

20



50 mg (0,12 mMol) der Verbindung Nr. 282, 34 mg Hydroxylammoniumchlorid und 150 mg pulverisiertes KOH werden 2 Stunden in 2 ml Ethanol unter Rückfluß gekocht. Danach wird auf Eiswasser gegossen und mit Eisessig

25

angesäuert, 3 mal mit Dichlormethan/Isopropanol 4:1 extrahiert, getrocknet mit Magnesiumsulfat und eingengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril aufgeschlemmt, absaugt und bei 60 °C getrocknet. Ausbeute: 28 mg (54% der Theorie) gewünschte Verbindung.

5

Masse

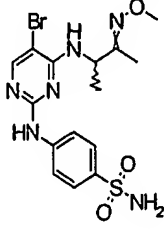
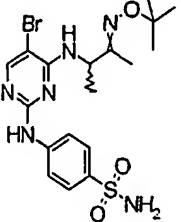
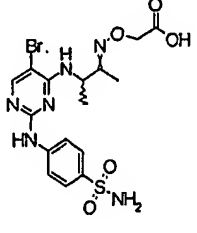
ESI :

MH⁺ 429 (29%)

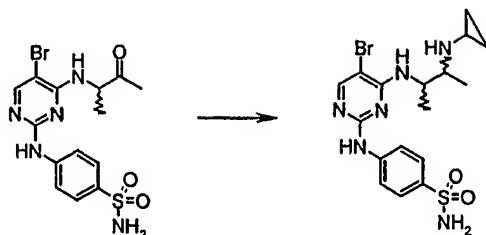
371 (61%)

10 289 (91%)

In analoger Verfahrensweise wurden auch folgende Verbindungen hergestellt:

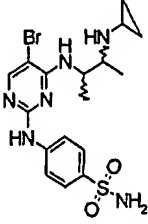
| | | | |
|---------------|--|---|--|
| |  |  |  |
| Besispiel-Nr. | 291 | 292 | 293 |
| Ausbeute | 34% | 36% | 40% |
| Masse | ESI : MH ⁺ 443 (95%) 445 (99%) 373 (32%) | ESI : MH ⁺ 485 (92%) 487 (99%) | ESI : MH ⁺ 487 (91%) 489 (89%) 373 (32%) |

15

Beispiel 294**5 Reduktive Aminierung**

50 mg (0,12 mMol) der Verbindung Nr. 282 und 7,5 mg (0,132 mMol) Cyclopropylamin werden in 2 ml 1,2-Dichlorethan gelöst. Nach Zugabe von 9,1 mg (0,144 mMol) Natriumcyanoborhydrid lässt man 12 Stunden nachrühren. Dann wird mit Dichlormethan/ Isopropanol 4:1 verdünnt, 2 mal mit Wasser gewaschen, getrocknet mit Magnesiumsulfat und einengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/ Methanol 95:5 chromatographiert. Ausbeute : 18 mg (33 % der Theorie) gewünschte Verbindung.

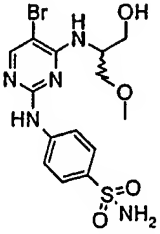
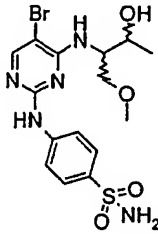
15

| | |
|---------------|---|
| |  |
| Aus- beute | 33% |
| Masse | ESI : MH ⁺ 457 (98%) 455 (93%) 249 (55%) |

In analoger Verfahrensweise werden auch die Verbindungen Nr. 159, 160, 161,
5 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 und 204 hergestellt.

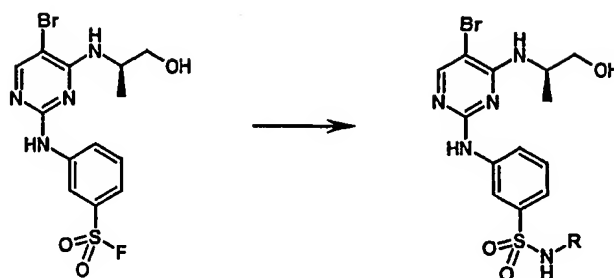
Beispiel 295 und 296

- 5 In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1 werden auch folgende zwei Verbindungen hergestellt:

| | | |
|----------|---|--|
| |  |  |
| Beispiel | 295 | 296 |
| Ausbeute | 46 % | 47 % |
| Masse | ESI : MH ⁺ 432 (30%) 434 (31%) 123 (100%) | ESI : MH ⁺ 446 (45%) 448 (49%) 123 (90%) |

Herstellung der Sulfonamide der allgemeinen Formel I

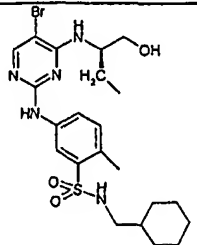
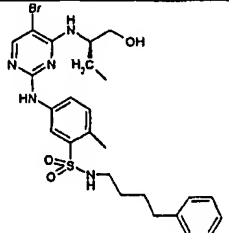
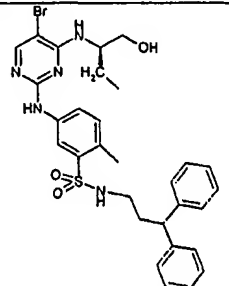
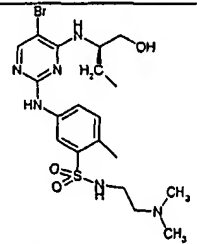
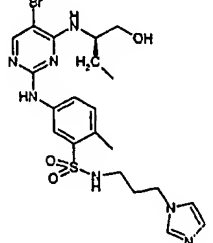
5

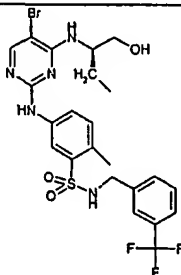
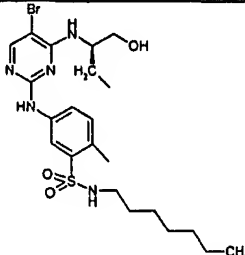
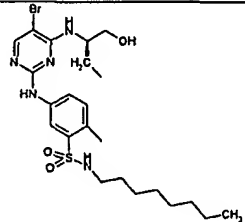
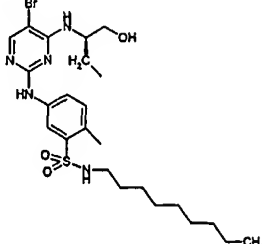
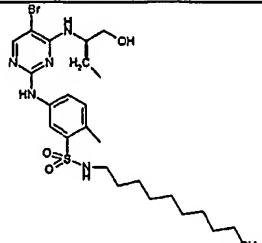


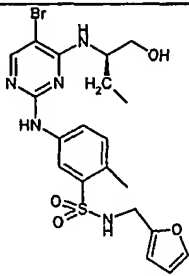
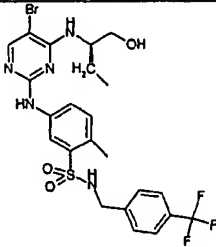
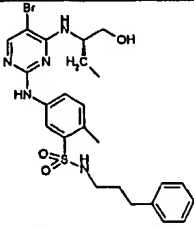
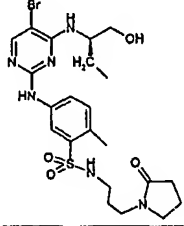
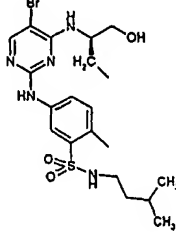
10

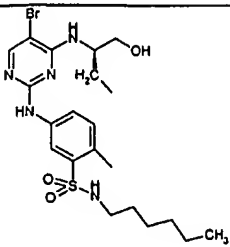
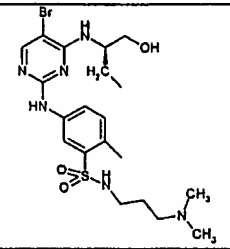
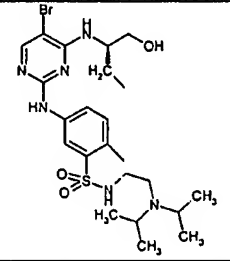
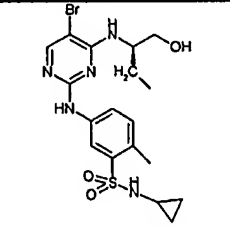
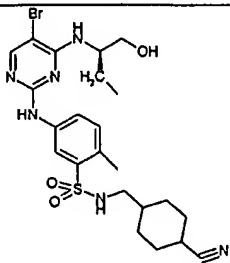
- 0.2 mmol Sulfonsäurefluorid werden im Reaktor eines Synthesizers vorgelegt,
15 Man gibt 1.0 ml Solvens, vorzugsweise 2-Butanol hinzu. Nacheinander werden
über eine Pipette 0.2 ml (0.2 mmol) von DMAP – gelöst in einem Solvens,
beispielsweise DMSO oder 2-Butanol - und 0.2 mL (0.2 mmol) des Amins,
gelöst in 2-Butanol, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschliessend
für 20 Stunden bei 80°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das
20 Rohprodukt abpipettiert und der Reaktor mit 1.0 mL THF nachgewaschen. Die
Lösung des Rohproduktes wird dann eingengt und mittels HPLC gereinigt.

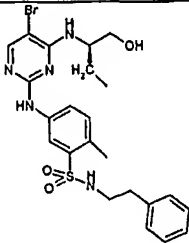
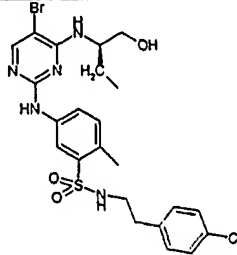
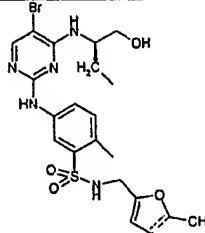
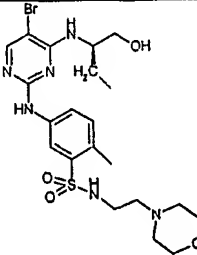
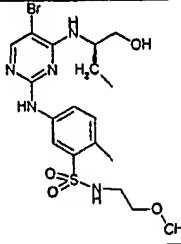
Es wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

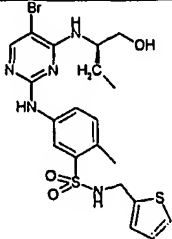
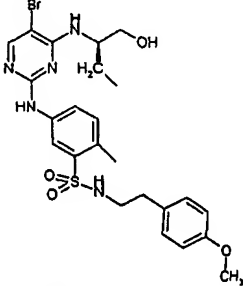
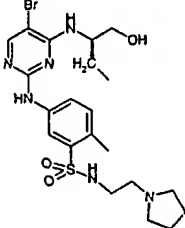
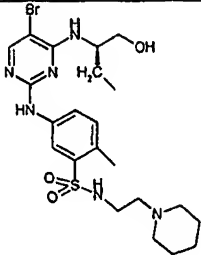
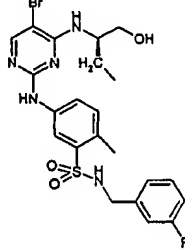
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 297 |  | 526,4968 | 526/528 |
| 298 |  | 562,5298 | 562/564 |
| 299 |  | 624,6006 | 624/626 |
| 300 |  | 501,4471 | 501/503 |
| 301 |  | 538,4682 | 538/540 |

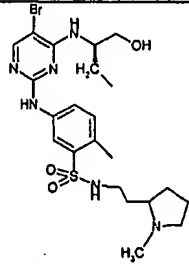
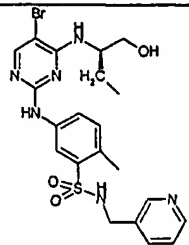
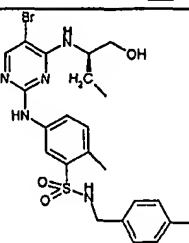
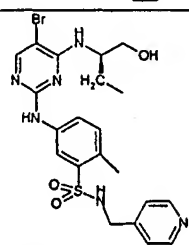
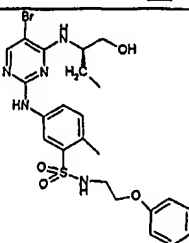
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 302 |  | 588,4465 | 588/590 |
| 303 |  | 528,5126 | 528/530 |
| 304 |  | 542,5394 | 542/544 |
| 305 |  | 556,5662 | 556/558 |
| 306 |  | 570,593 | 570/572 |

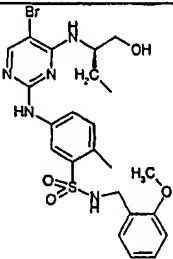
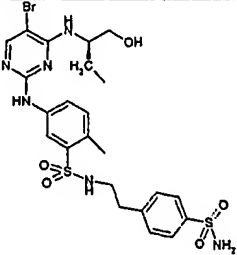
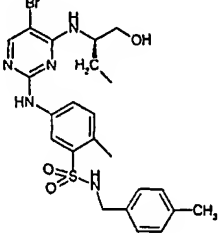
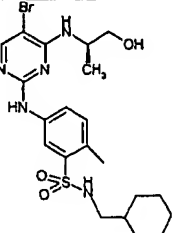
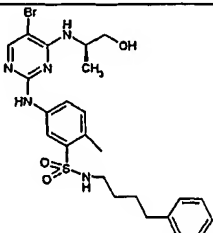
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 307 |  | 510,4106 | 510/512 |
| 308 |  | 588,4465 | 588/590 |
| 309 |  | 548,503 | 548/550 |
| 310 |  | 555,4949 | 555/557 |
| 311 |  | 500,459 | 500/502 |

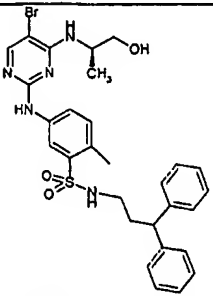
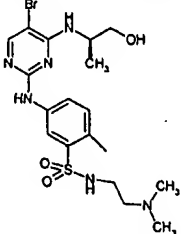
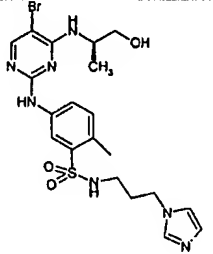
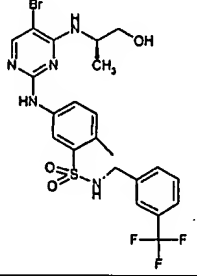
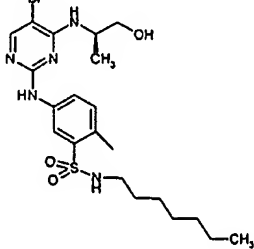
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 312 |  | 514,4858 | 514/516 |
| 313 |  | 515,4739 | 515/517 |
| 314 |  | 557,5543 | 557/559 |
| 315 |  | 470,3896 | 470/472 |
| 316 |  | 551,5069 | 551/553 |

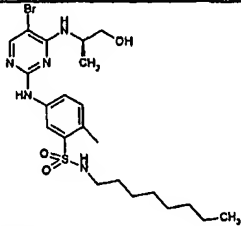
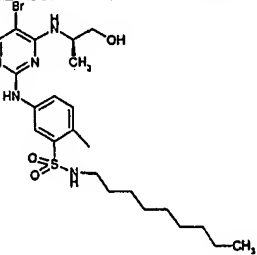
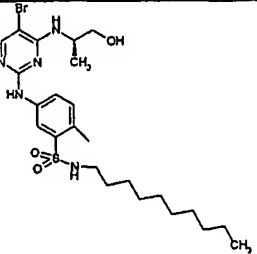
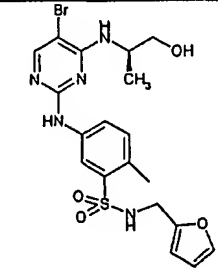
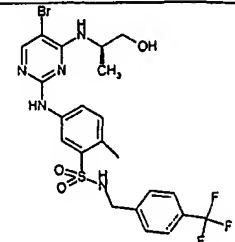
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 317 |  | 534,4762 | 534/536 |
| 318 |  | 568,9213 | 568/570 |
| 319 |  | 524,4374 | 524/526 |
| 320 |  | 543,4839 | 543/545 |
| 321 |  | 488,4044 | 488/490 |

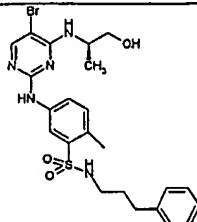
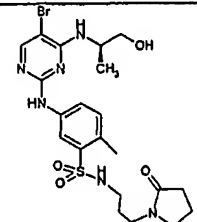
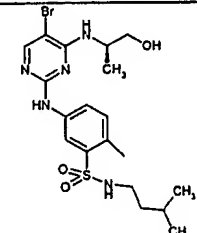
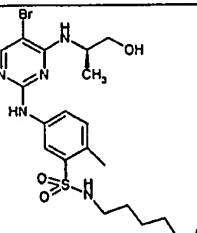
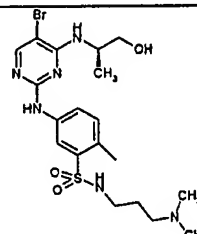
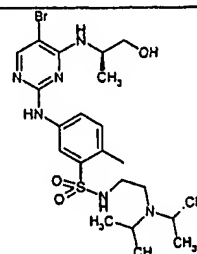
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 322 |  | 526,4776 | 526/528 |
| 323 |  | 564,502 | 564/566 |
| 324 |  | 527,4849 | 527/529 |
| 325 |  | 541,5117 | 541/543 |
| 326 |  | 538,4395 | 538/540 |

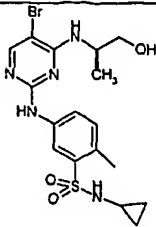
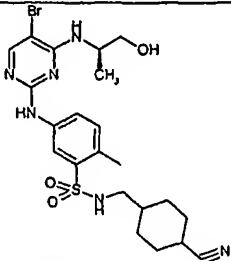
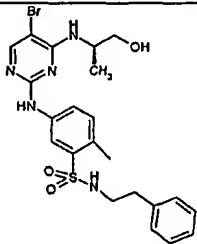
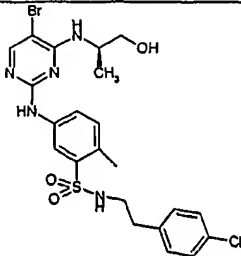
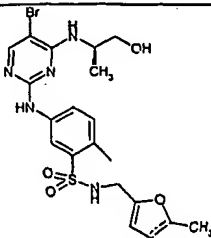
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 327 |  | 541,5117 | 541/543 |
| 328 |  | 521,4375 | 521/523 |
| 329 |  | 538,4395 | 538/540 |
| 330 |  | 521,4375 | 521/523 |
| 331 |  | 550,4752 | 550/552 |

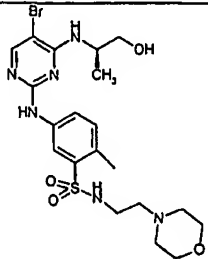
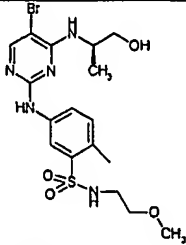
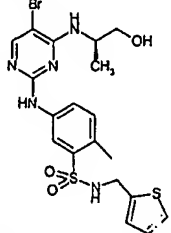
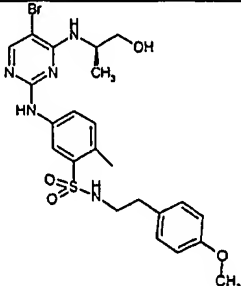
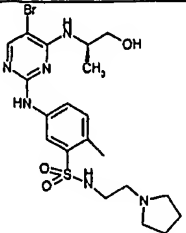
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 332 |  | 550,4752 | 550/552 |
| 333 |  | 613,5551 | 613/615 |
| 334 |  | 534,4762 | 534/536 |
| 335 |  | 512,47 | 512/514 |
| 336 |  | 548,503 | 548/550 |

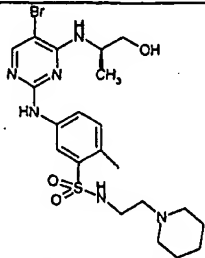
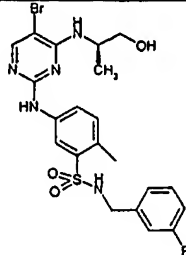
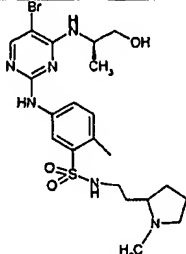
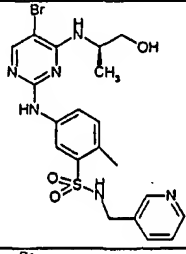
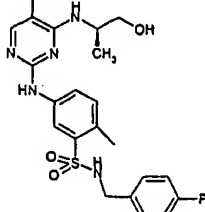
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 337 |  | 610,5738 | 610/612 |
| 338 |  | 487,4203 | 487/489 |
| 339 |  | 524,4414 | 524/526 |
| 340 |  | 574,4197 | 574/576 |
| 341 |  | 514,4858 | 516/514 |

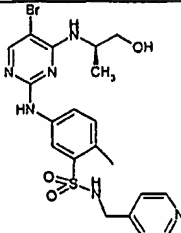
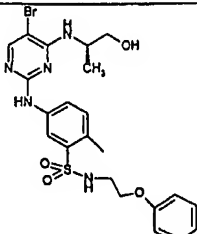
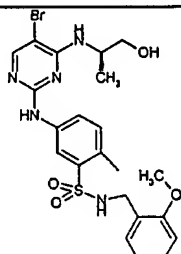
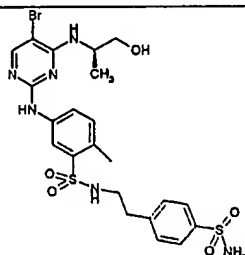
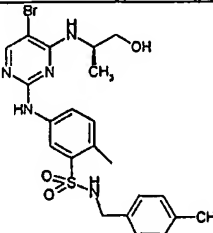
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 342 |  | 528,5126 | 528/530 |
| 343 |  | 542,5394 | 542/544 |
| 344 |  | 556,5662 | 556/558 |
| 345 |  | 496,3838 | 496/498 |
| 346 |  | 574,4197 | 574/576 |

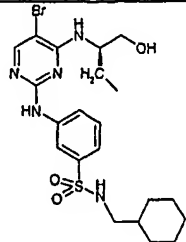
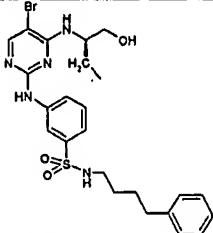
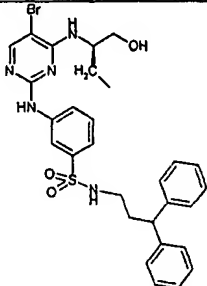
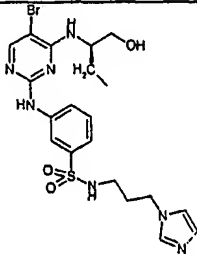
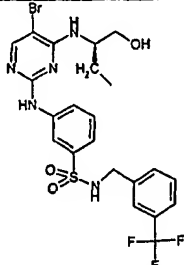
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 347 |  | 534,4762 | 534/536 |
| 348 |  | 541,4681 | 541/543 |
| 349 |  | 486,4322 | 486/488 |
| 350 |  | 500,459 | 500/502 |
| 351 |  | 501,4471 | 501/503 |
| 352 |  | 543,5275 | 543/545 |

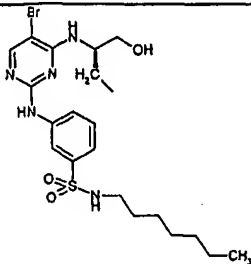
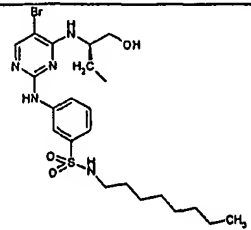
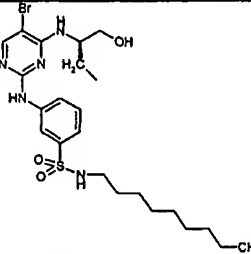
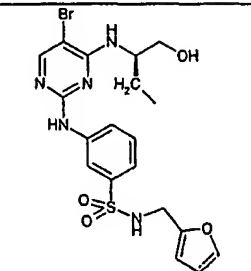
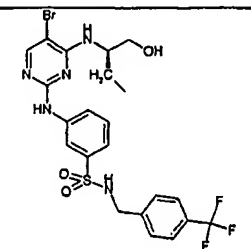
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 353 |  | 456,3628 | 456/458 |
| 354 |  | 537,4801 | 537/539 |
| 355 |  | 520,4494 | 520/522 |
| 356 |  | 554,8945 | 554/556 |
| 357 |  | 510,4106 | 510/512 |

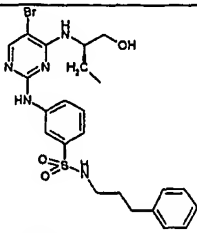
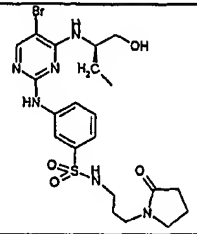
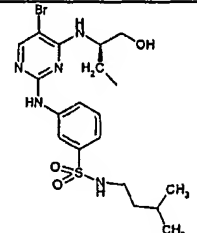
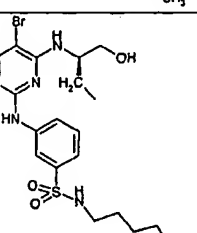
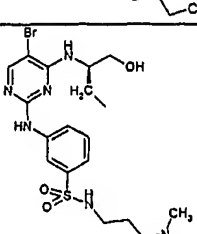
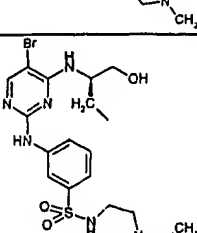
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 358 |  | 529,4571 | 529/531 |
| 359 |  | 474,3776 | 474/476 |
| 360 |  | 512,4508 | 541/514 |
| 361 |  | 550,4752 | 550/552 |
| 362 |  | 513,4581 | 513/515 |

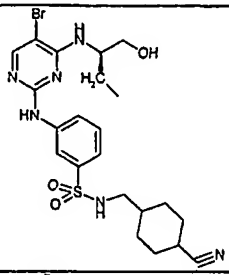
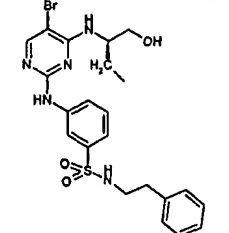
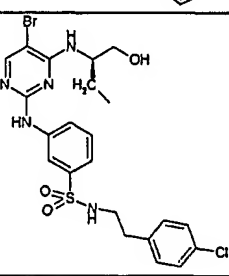
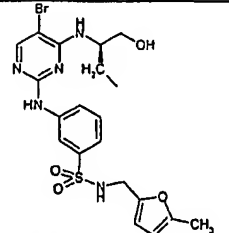
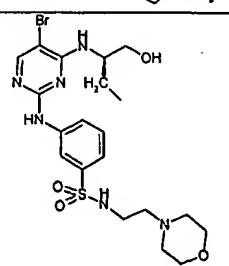
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 363 |  | 527,4849 | 527/529 |
| 364 |  | 524,4127 | 524/526 |
| 365 |  | 527,4849 | 527/529 |
| 366 |  | 507,4107 | 507/509 |
| 367 |  | 524,4127 | 524/526 |

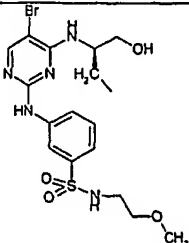
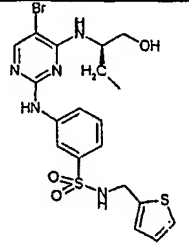
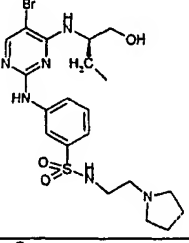
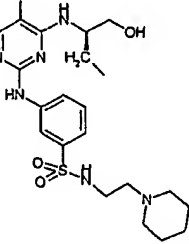
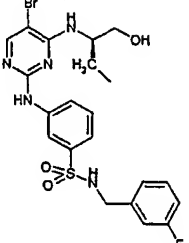
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 368 |  | 507,4107 | 507/509 |
| 369 |  | 536,4484 | 536/538 |
| 370 |  | 536,4484 | 536/538 |
| 371 |  | 599,5283 | 599/601 |
| 372 |  | 520,4494 | 520/522 |

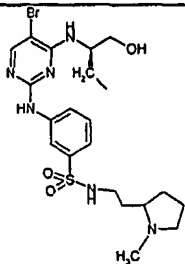
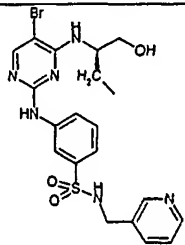
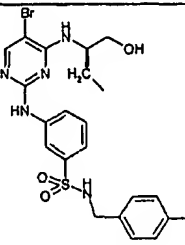
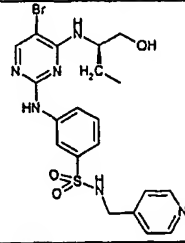
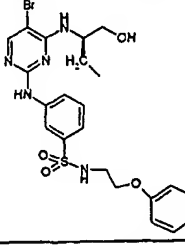
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 373 |  | 512,47 | 512/514 |
| 374 |  | 548,503 | 548/550 |
| 375 |  | 610,5738 | 610/612 |
| 376 |  | 524,4414 | 524/526 |
| 377 |  | 574,4197 | 574/576 |

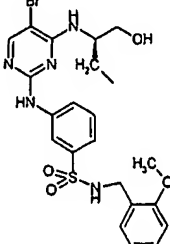
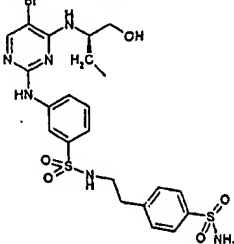
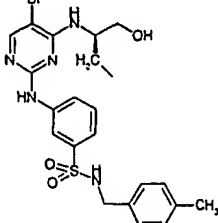
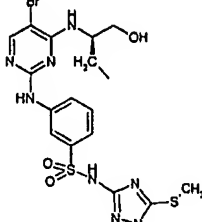
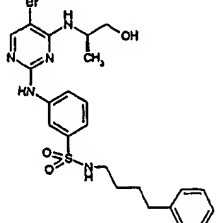
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 378 |  | 514,4858 | 514/516 |
| 379 |  | 528,5126 | 528/530 |
| 380 |  | 542,5394 | 542/544 |
| 381 |  | 496,3838 | 496/498 |
| 382 |  | 574,4197 | 574/576 |

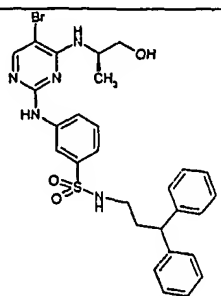
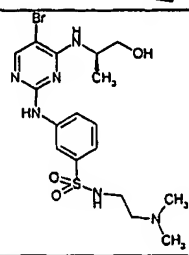
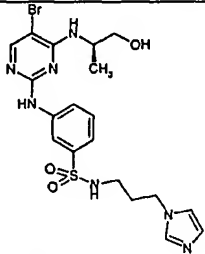
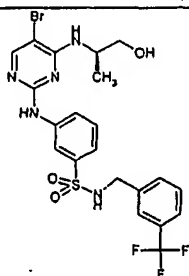
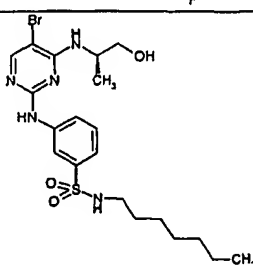
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 383 |  | 534,4762 | 534/536 |
| 384 |  | 541,4681 | 541/543 |
| 385 |  | 486,4322 | 486/488 |
| 386 |  | 500,459 | 500/502 |
| 387 |  | 501,4471 | 501/503 |
| 388 |  | 543,5275 | 543/545 |

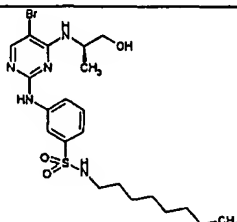
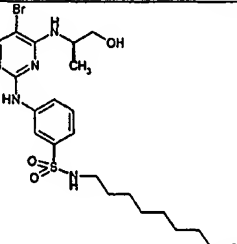
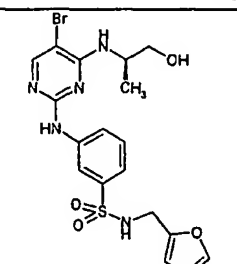
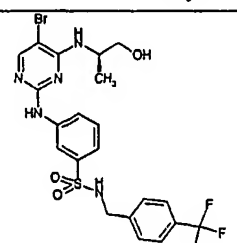
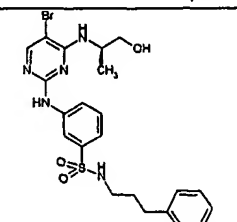
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 389 |  | 537,4801 | 537/539 |
| 390 |  | 520,4494 | 520/522 |
| 391 |  | 554,8945 | 554/556 |
| 392 |  | 510,4106 | 510/512 |
| 393 |  | 529,4571 | 529/531 |

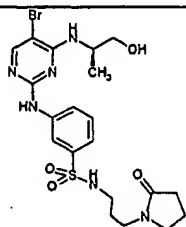
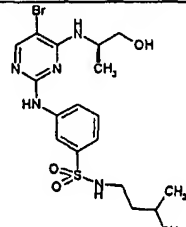
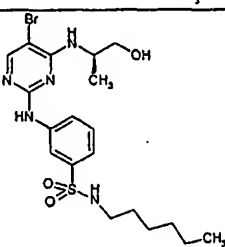
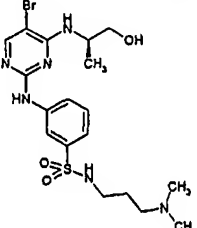
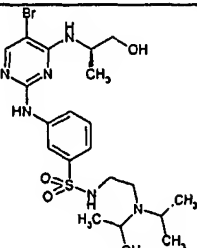
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 394 |  | 474,3776 | 474/476 |
| 395 |  | 512,4508 | 512/514 |
| 396 |  | 513,4581 | 513/515 |
| 397 |  | 527,4849 | 527/529 |
| 398 |  | 524,4127 | 524/526 |

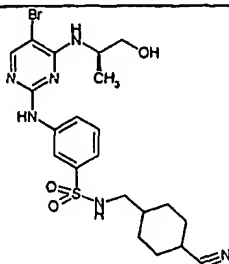
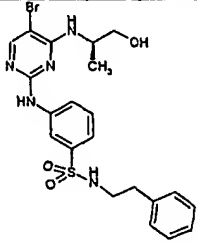
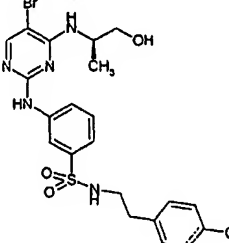
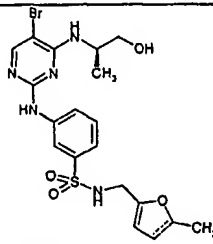
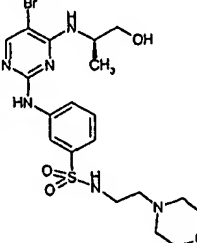
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 399 |  | 527,4849 | 527/529 |
| 400 |  | 507,4107 | 507/509 |
| 401 |  | 524,4127 | 524/526 |
| 402 |  | 507,4107 | 507/509 |
| 403 |  | 536,4484 | 526/538 |

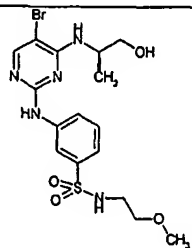
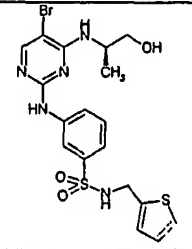
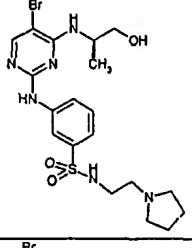
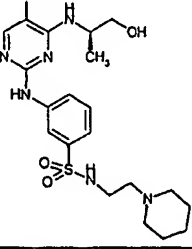
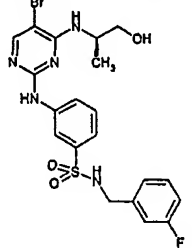
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 404 |  | 536,4484 | 536/538 |
| 405 |  | 599,5283 | 599/601 |
| 406 |  | 520,4494 | 520/522 |
| 407 |  | 529,4419 | 529/531 |
| 408 |  | 534,4762 | 534/536 |

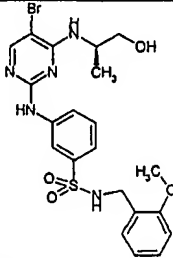
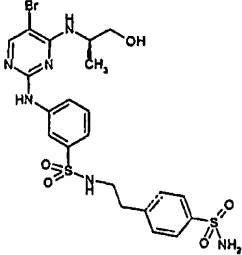
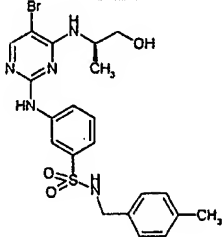
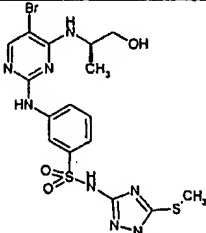
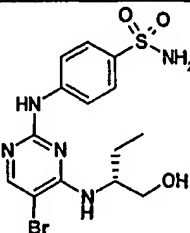
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 409 |  | 596,547 | 596/598 |
| 410 |  | 473,3935 | 473/475 |
| 411 |  | 510,4146 | 510/512 |
| 412 |  | 560,3929 | 560/562 |
| 413 |  | 500,459 | 500/502 |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 414 |  | 514,4858 | 514/516 |
| 415 |  | 528,5126 | 528/530 |
| 416 |  | 482,357 | 482/484 |
| 417 |  | 560,3929 | 560/562 |
| 418 |  | 520,4494 | 520/522 |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 419 |  | 527,4413 | 527/529 |
| 420 |  | 472,4054 | 472/474 |
| 421 |  | 486,4322 | 486/488 |
| 422 |  | 487,4203 | 487/489 |
| 423 |  | 529,5007 | 529/531 |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 424 |  | 523,4532 | 523/525 |
| 425 |  | 506,4226 | 506/508 |
| 426 |  | 540,8677 | 540/542 |
| 427 |  | 496,3838 | 496/498 |
| 428 |  | 515,4303 | 515/517 |

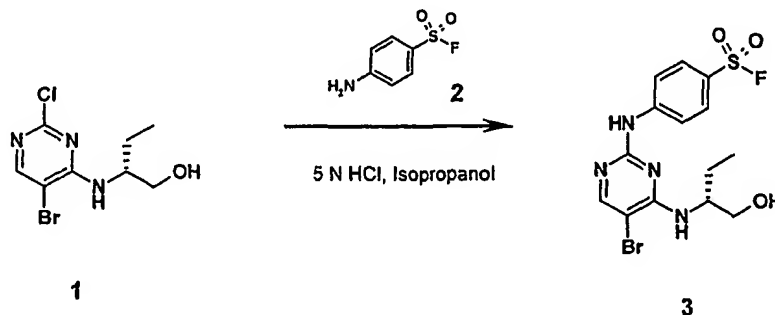
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 429 |  | 460,3508 | 460/462 |
| 430 |  | 498,424 | 498/500 |
| 431 |  | 499,4313 | 499/501 |
| 432 |  | 513,4581 | 513/515 |
| 433 |  | 510,3859 | 510/512 |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------|---------|
| 439 |  | 522,4216 | 522/524 |
| 440 |  | 585,5015 | 585/587 |
| 441 |  | 506,4226 | 506/508 |
| 442 |  | 515,4151 | 515/517 |
| 443 *) |  | 416,30 | 416/418 |

*) hergestellt nach dem unter Sulfonamide beschriebenen Verfahren

Herstellung der Pyrimidin-Sulfonylfluoride der allgemeinen Formel I

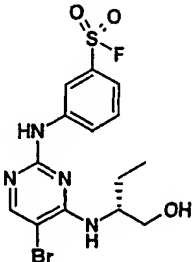
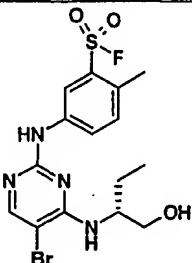
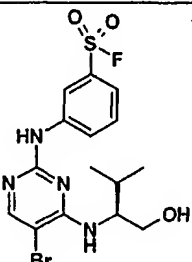
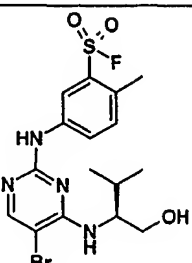
Die Herstellung der Pyrimidin-Sulfonsäurefluoride erfolgt analog zur Herstellung der Sulfonsäureamide.



5

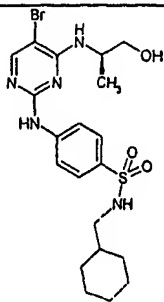
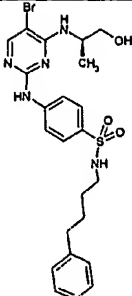
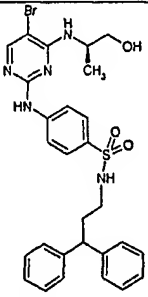
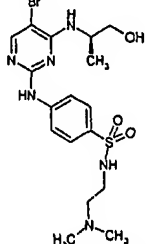
10

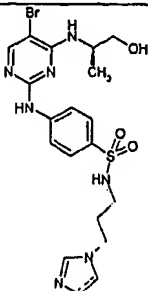
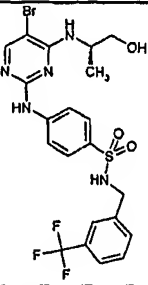
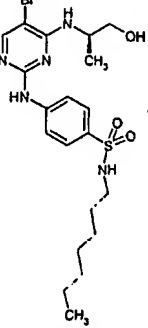
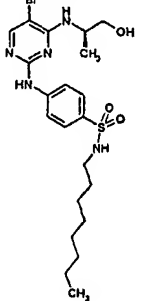
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | Schmelzpunkt [°C] und ESI-MS |
|--------------|------------|------------|------------------------------------|
| 444 | | 405,25 | 217-220 405/407 |
| 445 | | 419,27 | 196-202 419/421 |

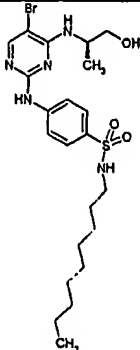
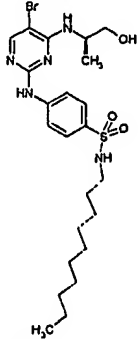
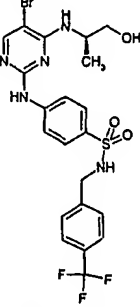
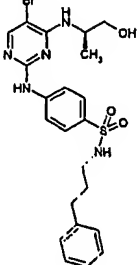
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | Schmelzpunkt [°C] und ESI-MS |
|--------------|---|------------|------------------------------------|
| 446 |  | 419,27 | 165-196 419/421 |
| 447 |  | 433,30 | 198-204 433/435 |
| 448 |  | 433,30 | 144-149 433/435 |
| 449 |  | 447,33 | 219-222 447/449 |

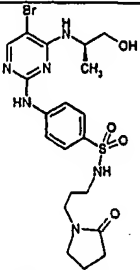
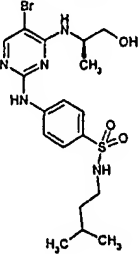
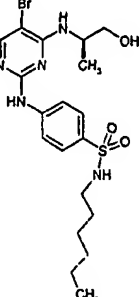
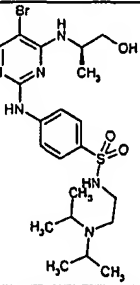
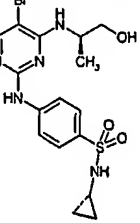
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molgewicht | Schmelzpunkt [°C] und ESI-MS |
|--------------|------------|------------|------------------------------------|
| 450 | | 405,25 | 170-173 405/407 |
| 451 | | 419,27 | 226-228 419/421 |
| 452 | | 433,30 | 433/435 |
| 453 | | 447,33 | 447/449 |
| 454 | | 433,30 | 433/435 |
| 455 | | 419,27 | 419/421 |

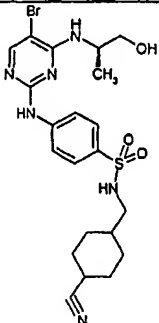
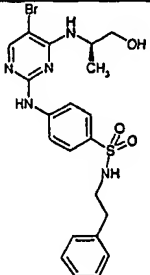
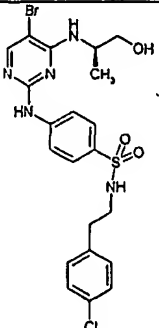
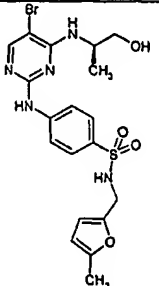
In analoger Verfahrensweise zu den oben beschriebenen Beispielen wurden auch die folgenden para-Verbindungen hergestellt:

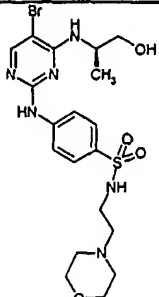
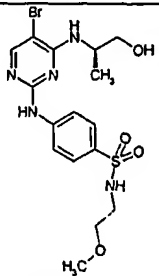
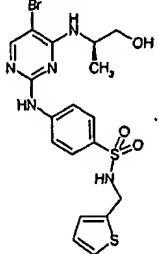
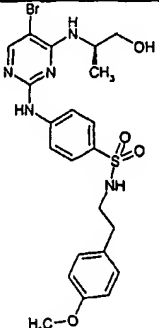
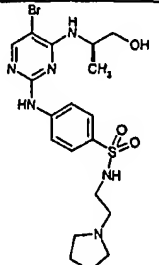
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|---------|
| 456 |  | 498,4432 | 498/500 |
| 457 |  | 534,4762 | 534/536 |
| 458 |  | 596,547 | 596/598 |
| 459 |  | 473,3935 | 473/475 |

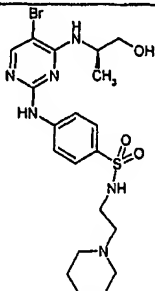
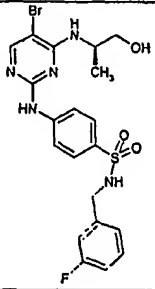
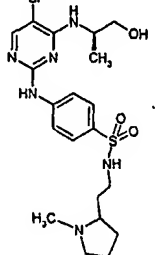
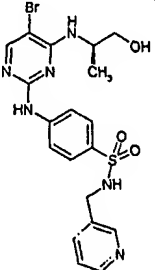
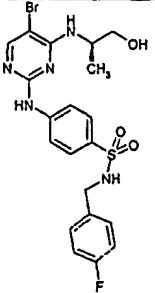
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekular- gewicht | ESI-MS |
|--------------|---|-----------------------|---------|
| 460 |  | 510,4146 | 510/512 |
| 461 |  | 560,3929 | 560/562 |
| 462 |  | 500,459 | 500/502 |
| 463 |  | 514,4858 | 514/516 |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekular- gewicht | ESI-MS |
|--------------|---|-----------------------|---------|
| 464 |  | 528,5126 | 528/530 |
| 465 |  | 542,5394 | 542/544 |
| 466 |  | 560,3929 | 560/562 |
| 467 |  | 520,4494 | 520/522 |

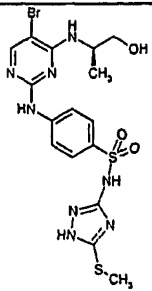
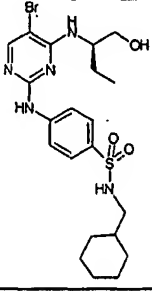
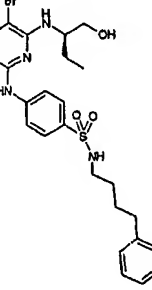
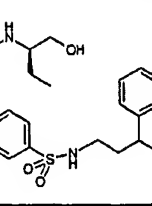
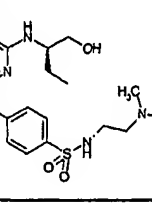
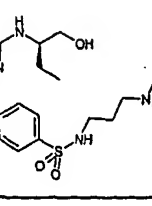
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekular- gewicht | ESI-MS |
|--------------|---|-----------------------|---------|
| 468 |  | 527,4413 | 527/529 |
| 469 |  | 472,4054 | 472/474 |
| 470 |  | 486,4322 | 486/488 |
| 471 |  | 529,5007 | 529/531 |
| 472 |  | 442,336 | 442/444 |

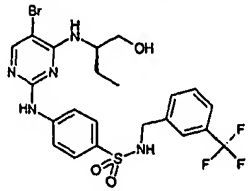
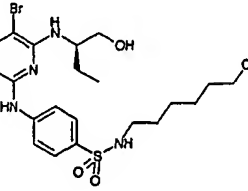
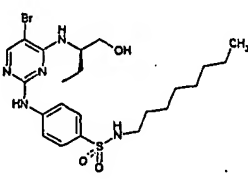
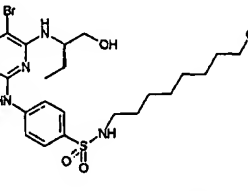
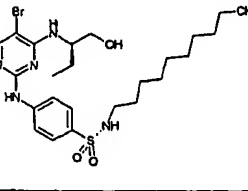
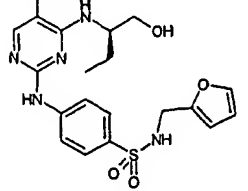
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekular- gewicht | ESI-MS |
|--------------|---|-----------------------|---------|
| 473 |  | 523,4532 | 523/525 |
| 474 |  | 506,4226 | 506/508 |
| 475 |  | 540,8677 | 540/542 |
| 476 |  | 496,3838 | 496/498 |

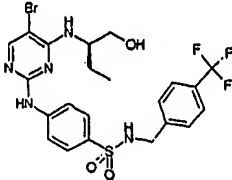
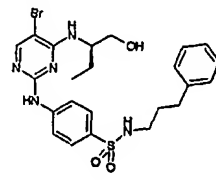
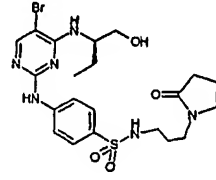
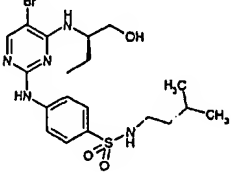
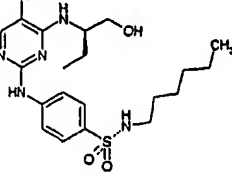
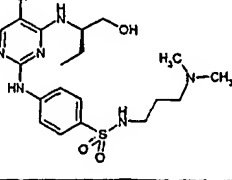
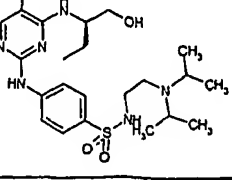
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekular- gewicht | ESI-MS |
|--------------|---|-----------------------|---------|
| 477 |  | 515,4303 | 515/517 |
| 478 |  | 460,3508 | 460/462 |
| 479 |  | 498,424 | 498/500 |
| 480 |  | 536,4484 | 536/538 |
| 481 |  | 499,4313 | 499/501 |

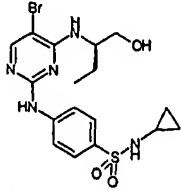
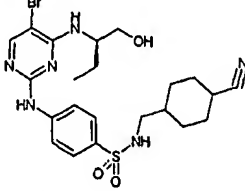
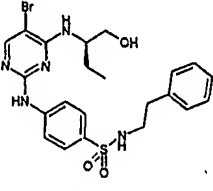
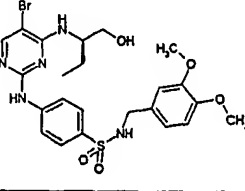
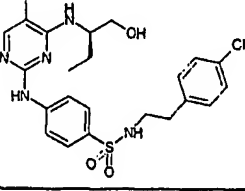
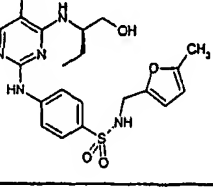
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|---------|
| 482 |  | 513,4581 | 513/515 |
| 483 |  | 510,3859 | 510/512 |
| 484 |  | 513,4581 | 513/515 |
| 485 |  | 493,3839 | 493/495 |
| 486 |  | 510,3859 | 510/512 |

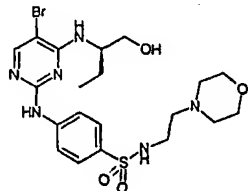
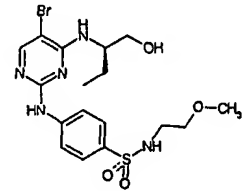
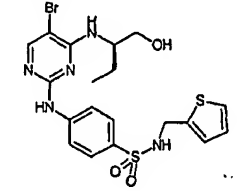
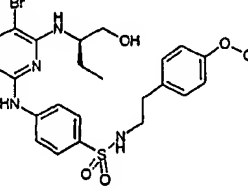
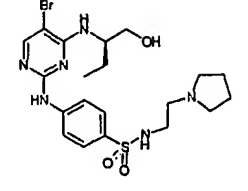
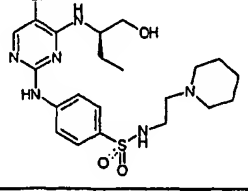
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|------------|------------------|---------|
| 487 | | 493,3839 | 493/495 |
| 488 | | 522,4216 | 522/524 |
| 489 | | 522,4216 | 522/524 |
| 490 | | 585,5015 | 585/587 |
| 491 | | 506,4226 | 506/508 |

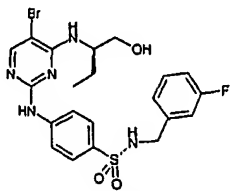
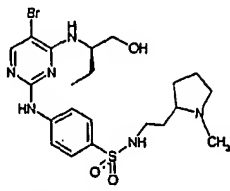
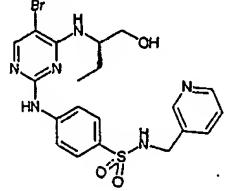
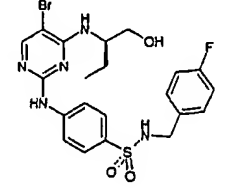
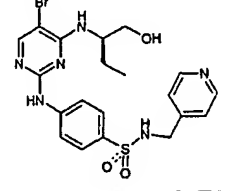
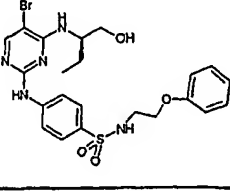
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|---------|
| 492 |  | 515,4151 | 515/517 |
| 493 |  | 512,47 | |
| 494 |  | 548,503 | |
| 495 |  | 610,5738 | |
| 496 |  | 487,4203 | |
| 497 |  | 524,4414 | |

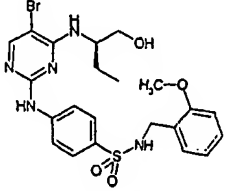
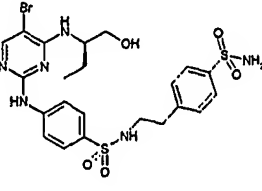
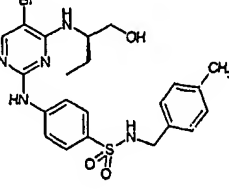
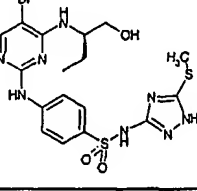
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|--------|
| 498 |  | 574,4197 | |
| 499 |  | 514,4858 | |
| 500 |  | 528,5126 | |
| 501 |  | 542,5394 | |
| 502 |  | 556,5662 | |
| 503 |  | 496,3838 | |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|--------|
| 504 |  | 574,4197 | |
| 505 |  | 534,4762 | |
| 506 |  | 541,4681 | |
| 507 |  | 486,4322 | |
| 508 |  | 500,459 | |
| 509 |  | 501,4471 | |
| 510 |  | 543,5275 | |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|--------|
| 511 |  | 456,3628 | |
| 512 |  | 537,4801 | |
| 513 |  | 520,4494 | |
| 514 |  | 566,4742 | |
| 515 |  | 554,8945 | |
| 516 |  | 510,4106 | |

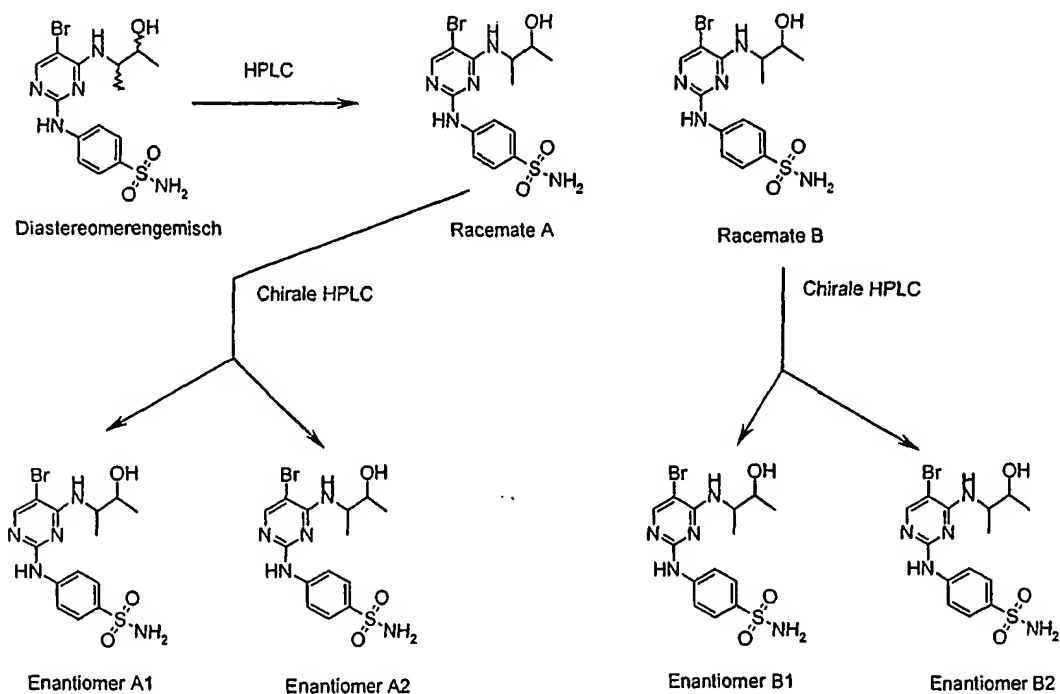
| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|--------|
| 517 |  | 529,4571 | |
| 518 |  | 474,3776 | |
| 519 |  | 512,4508 | |
| 520 |  | 550,4752 | |
| 521 |  | 513,4581 | |
| 522 |  | 527,4849 | |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|--------|
| 523 |  | 524,4127 | |
| 524 |  | 527,4849 | |
| 525 |  | 507,4107 | |
| 526 |  | 524,4127 | |
| 527 |  | 507,4107 | |
| 528 |  | 536,4484 | |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | Molekulargewicht | ESI-MS |
|--------------|---|------------------|--------|
| 529 |  | 536,4484 | |
| 530 |  | 599,5283 | |
| 531 |  | 520,4494 | |
| 532 |  | 529,4419 | |

Trennung von Diastereomerengemischen der erfindungsgemäßen Verbindungen

5 Trennung am Beispiel des Diastereomerengemisches der Verbindung Nr. 274



10

Das Diastereomerengemisch wurde in die beiden korrespondierenden Racemate (A und B) mittels HPLC getrennt. Bedingungen:

Säule: Kromasil C18(5µm) 150x4,6mm

15 Eluent: 25% Acetonitril / Wasser mit 1 ml NH₃/l;

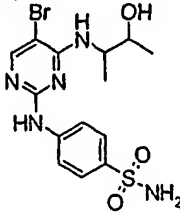
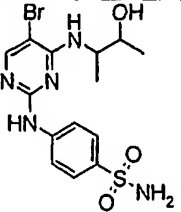
Fluß: 1,0 ml/min

Detektion: PDA 300nm

Retentionszeiten: Racemate A - 11,6 min

Racemate B - 12,4 min

20

| | | |
|-----|---|--|
| |  Racemate B |  Racemate A |
| NMR | DMSO-d6: 9.68, s, 1 H 8.12, s, 1 H 7.87, d, 2 H 7.70, d, 2 H 7.14, s, 2 H 6.15, d, 1 H 5.01, d, 1 H 4.10, m, 1 H 3.80, m, 1 H 1.22, d, 3 H 1.1, d, 3 H | DMSO-d6: 9.68, s, 1 H 8.11, s, 1 H 7.85, d, 2 H 7.69, d, 2 H 7.16, s, 2 H 6.35, d, 1 H 4.90, d, 1 H 4.08, m, 1 H 3.80, m, 1 H 1.18, d, 3 H 1.12, d, 3 H |

Nachfolgend wurden die Racemate A und B jeweils mittels chiraler HPLC getrennt.

5 Bedingungen:

Säule: Chiralpak AD(10µm) 250x4,6mm

Eluent: Hexan/ Ethanol 80:20

Fluß: 1,0 ml/min

Detektion: PDA 300nm

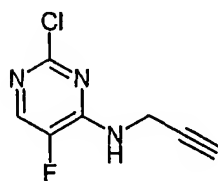
- 10 Retentionszeiten: Enantiomer A1 - 16,6 min
 Enantiomer A2 - 19,6 min
 Enantiomer B1 - 16,0 min
 Enantiomer B2 - 17,8 min

Herstellung der für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenstufen.

5 Beispiel 1.0

Herstellung von N-(2-Chlor-5-fluor-4-pyrimidinyl)-N-2-propynylamin

- 11,1g (66 mmol) 2,4-Dichlor-5-fluorpyrimidin werden in 60 ml Acetonitril gelöst,
 10,2 ml (73 mmol) Triäthylamin und 6,0 ml (86 mmol) Propynylamin werden
 hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht
 gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wird mittels
 Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Phasen werden über
 MgSO₂ getrocknet und das Lösemittel wird mittels Unterdruck evaporiert. Nach
 Umkristallisierung des verbleibenden Materials mit Diisopropylether / Hexan,
 beträgt die Ausbeute 10.6 g (87% der Theorie) des Produktes.



5-H 8.18 (3.3Hz, 1H)

Lösemittel: DMSO

4CH 4.14 (dd, 2H)

Ausbeute: 87%

3.20 (t, 1H)

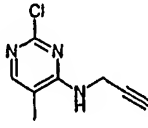
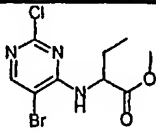
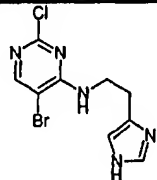
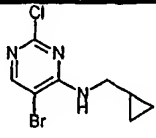
Schmelzpunkt: 96°C

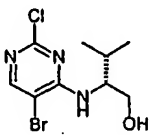
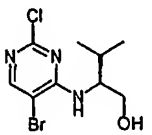
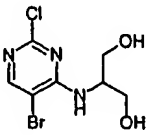
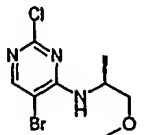
NH 8.65 (tb, 1H)

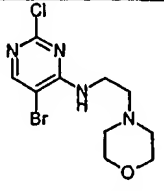
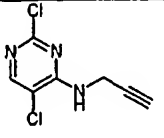
20

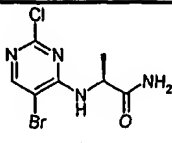
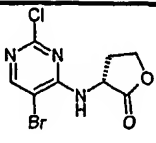
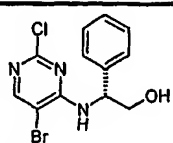
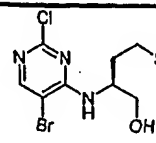
Die nachfolgenden beschriebenen 4-(Diaminocyclohexyl)-Derivate werden über reduktive Aminierungen des beschriebenen Keto-Derivates unter Verwendung von Triacetoxyborhydrid (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff, Sha, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849) synthetisiert. Das Keto-Derivat wird durch TPAP-
 Oxidation (Griffith, Ley, *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 13) des entsprechenden Alkohols erhalten.

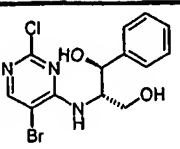
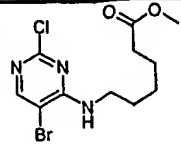
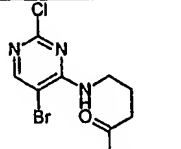
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenverbindungen hergestellt.

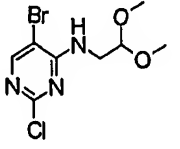
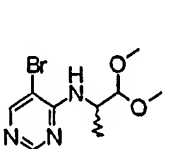
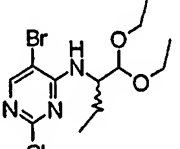
| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1.1 | 1.2 | 1.3 | 1.4 |
| Löse- mittel | CDCl ₃ | DMSO | DMSO | DMSO |
| 5-H | 7.87 (s,1H) | 8.34 (s,1H) | 8.24 (s,1H) | 8.23 (s,1H) |
| 4CH | 4.32 (dd,2H) | 4.48 (q,1H) | 3.59 (td,2H) | 3.21 (t,2H) |
| | 2.30 (t,1H) | 1.93 (dq,2H) | 2.78 (t,2H) | 1.10 (mc,1H) |
| | | 0.92 (t,3H) | 7.57 (s,1H) | 0.42 (mc,2H) |
| 5CH | 2.03 (s,3H) | 3.66 (s,3H) | 6.85 (s,1H) | 0.37 (mc,2H) |
| | | | 7.90 (tb,1H) | 7.84 (t,1H) |
| NH | 4.91 (sb,1H) | 7.69 (d,1H) | 11.92 (sb,1H) | |
| Aus- beute | 80% | 42% | 33% | 74% |
| Schmp. | 121-121.5°C | 73°C | 90°C | 98°C |

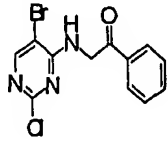
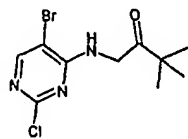
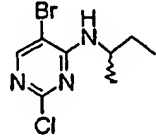
| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1.5 | 1.6 | 1.7 | 1.8 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| 6-H | 8.26 (s,1H) | 8.26 (s,1H) | 8.27 (s,1H) | 8.37 (s,1H) |
| 4CH | 3.59 (mc,2H) | 3.58 (mc,2H) | 3.58 (sb,4H) | 4.40 (m, 1H) |
| | 3.90 (mc,1H) | 3.97(mc,1H) | 4.14 (mc,1H) | 3.49 (dd,1H) |
| | 1.98 (mc,1H) | 1.96 (mc,1H) | | 3.33 (dd,1H) |
| | 0.94 (d,3H) | 0.92 (d,3H) | | 3.26 (s,3H) |
| | 0.86 (d,3H) | 0.84 (d,3H) | | 1.15 (d,3H) |
| OH | 4.67 (mb,1H) | 4.74 (t,1H) | 4.78 (sb,2H) | |
| NH | 6.75 (sb,1H) | 6.87 (d,1H) | 6.73 (sb,1H) | 7.29 (d, 1H) |
| Aus- beute | 82% | 91% | 41% | 74% |
| Schmp. | 113-114°C | 121 – 122°C | 155-156°C | Öl |

| | | |
|--------------|---|--|
| |  |  |
| Beispiel-Nr. | 1.9 | 1.10 |
| Lösemittel | DMSO | DMSO |
| 6-H | 8.24 (s, 1H) | 8.36 (s, 1H) |
| 4CH | 3.49 (q, 2H) | 4.14 (d, 2H) |
| | 2.50 (t, 2H) | 3.18 (t, 1H) |
| | 2.42 (t, 4H) | |
| | 3.56 (t, 4H) | |
| OH | | |
| NH | 7.57 (sb, 1H) | 8.40 (s, 1H) |
| Ausbeute | 31% | 73 |
| Schmp. | 118 – 119°C | 103 – 104°C |

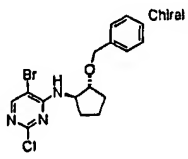
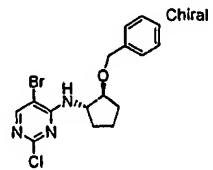
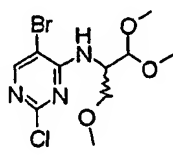
| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1.11 | 1.12 | 1.13 | 1.14 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| 6-H | 8.30 (s,1H) 4.46 (dq,1H) 1.38 (d,3H) | 8.32 (s,1H) 5.04 (q,1H) 2.39 (m,2H) | 8.29 (s,1H) 3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H) | 8.24 (s,1H) 4.25 (m,1H) 3.48 (m,2H) |
| NH | 7.60 (sb,1H) | 4.31 (q,1H) | 7.72 (d,1H) 5.09 (t,1H) | 1.86 (m,2H) |
| OH | 7.29 (sb,1H) 7.21 (d,1H) | 4.40 (t,1H) 8.13 (d,1H) | | 2.43 (m,2H) 2.03(s,3H) 7.13 (d,1H) 4.88 (t,1H) |
| Aus- beute | 87% | 63% | 99% | 78% |
| Schmp. | 234°C Zers. | 210°C Zers. | 152-153°C | 130°C |

| | | | |
|--------------|---|---|---|
| |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 1.15 | 1.16 | 1.17 |
| Lösemittel | DMSO | DMSO | DMSO |
| 6-H | 8.20 (s, 1H) 3.55 (m, 2H) 4.22 (m, 1H) 5.03 (m, 2H) 7.1-7.4 (5H) | 8.21 (s, 1H) 3.33 (q, 2H) 1.53 (m, 4H) 1.28 (m, 2H) 2.29 (t, 2H) | 8.22 (s, 1H) 3.39 (q, 2H) 2.26 (t, 2H) 1.79 (q, 2H) |
| NH | 6.53 (d, 1H) 5.93 (d, 1H) | 7.74 (t, 1H) | 7.78 (t, 1H) 12.11 (sb, 1H) |
| Ausbeute | 93% | 99% | 11% |
| Schmp. | Öl | Öl | Öl |

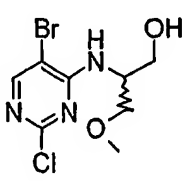
| | | | |
|--------------|---|---|---|
| |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 1.18 | 1.19 | 1.20 |
| Ausbeute | 86 % | 64 % | 87% |
| Masse | ESI : MH ⁺ 297(2%) 266 (22%) 234 (30%) | ESI : MH ⁺ 311 (2%) 248 (20%) 236 (18%) | CI : M+ 354 (100%) 352 (72%) 308 (54%) |

| | | | |
|--------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 1.21 | 1.22 | 1.23 |
| Ausbeute | 26 % | ~20% | 89% |
| Masse | EI : M^+ 327 (10%) 222 (36%) 105 (100%) | NMR, CDCl ₃ 8,16 (s, 1H) 6,55 (s, 1H) 4,43 (d, 2H) 1,29 (s, 9H) | EI : M^+ 265 (15%) 236 (100%) 209 (18%) |

5

| | | | |
|--------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| Beispiel-Nr. | 1.24 | 1.25 | 1.26 |
| Ausbeute | 75 % | 70 % | 83 % |
| Masse | CI : M^+ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%) | CI M^+ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%) | ESI : 319 3% 278 100% 220 68% |

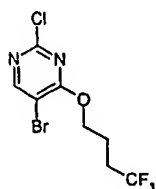
10

| | |
|--------------|---|
| |  |
| Beispiel-Nr. | 1.27 |
| Ausbeute | 98 % |
| Masse | ESI: MH ⁺ 296 (90%) 298 (100%) 210 (12%) |

Beispiel 2.0

Herstellung von 5-Brom-2-chlor-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)pyrimidin

- 5 3,19 g (14 mmol) 5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin werden mit 8,06 g (63 mmol) 4,4,4-trifluorbutanol gemischt und 0,74 ml (8.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure werden langsam dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Die Mischung wird mittels Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen
- 10 Phasen werden über MgSO_2 getrocknet und das Lösemittel wird mittels Unterdruck evaporiert. Das Produkt ist immer mit variierenden Mengen 2,4-Bisalkoxypyrimidin kontaminiert. Deshalb wird das verbleibende Material mittels Gradientenchromatographie mit Kieselgel als Trägermaterial (Eluent: Hexan und Hexan/ethylacetat im Verhältnis 9:1) gereinigt. Dieses Verfahren führt zu einer
- 15 Ausbeute von 1,70 g (38%) und liefert ebenfalls 1,93 g (34%) an 5-Brom-2,4-bis-(4,4,4-Trifluorbutoxy)pyrimidin (Ausgangsverbindung).

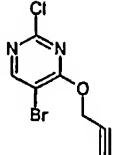
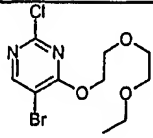


5-H 8.74 (s,1H) Chromatographie: H bis H/EA 9:1
 4C 4.48 (t,2H) Ausbeute: 38%
 H 2.00 (mc,2H) Schmelzpunkt: 66.5 – 67.5°C
 2.44 (mc,2H)

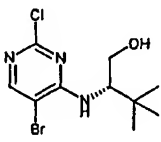
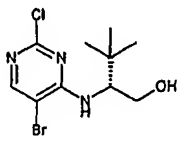
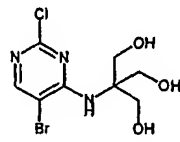
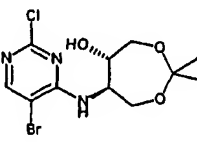
5C

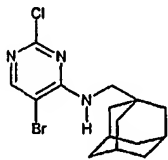
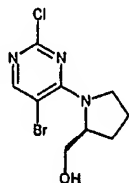
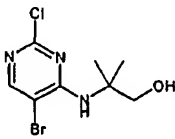
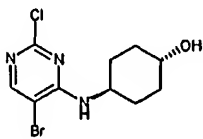
H

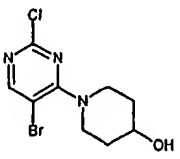
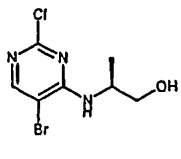
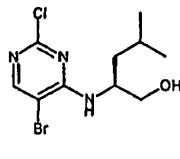
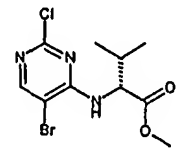
In analoger Verfahrensweise werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

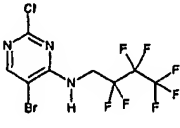
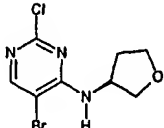
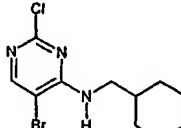
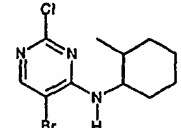
| | | |
|--------------|---|---|
| |  |  |
| Beispiel-Nr. | 2.1 | 2.2 |
| | CDCl_3 | DMSO |
| 5-H | 8.49 (s, 1H) | 8.75 (s, 1H) |
| 4CH | 5.10 (d, 2H) | 4.05 (mc, 2H) |
| | | 3.79 (mc, 2H) |
| | | 3.60 (mc, 2H) |
| 5CH | 2.59 (t, 1H) | 3.48 (mc, 2H) |
| | | 3.40 (t, 2H) |
| | | 1.07 (t, 3H) |
| Chrom. | H to H/EA 4:1 | DCM to DCM/MeOH 95:5 |
| Ausbeute | 78% | 11% |
| Schmp. | 55°C | Öl |

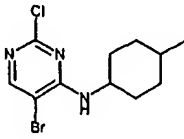
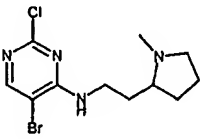
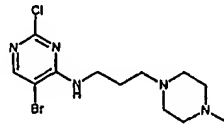
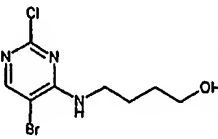
Analog zu den Verfahrensbeispielen 1 und 2 werden auch folgende Zwischenprodukte hergestellt:

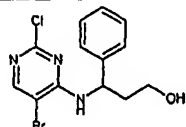
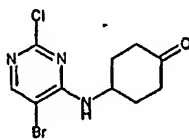
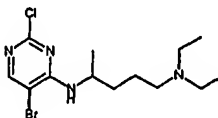
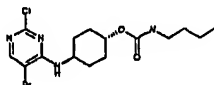
| | | | | |
|------------------|--|--|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.1 | 1-2.2 | 1-2.3 | 1-2.4 |
| Löse- Mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.26 (s,1H) 6.65 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (dt,1H) 3.65 (at,2H) 0.90 (s,9H) | 8.26 (s,1H) 6.65 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (dt,1H) 3.65 (at,2H) 0.90 (s,9H) | 8.29 (s,1H) 6.32 (s,1H) 4.89 (t,3H) 3.74 (d,6H) | 8.28 (s,1H) 7.09 (d,1H) 5.05 (d,1H) 3.95 (m,1H) 3.60 (m,5H) 1.30 (s,3H) 1.28 (s,3H) |
| Aus- beute | 49% | 70% | 16% | 92% |
| Masse | 309 (EI) | 309 (EI) | 314 (EI) | 354 (EI) |

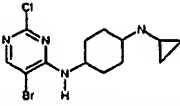
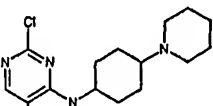
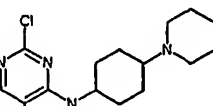
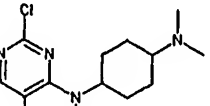
| | | | | |
|------------------|--|--|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.5 | 1-2.6 | 1-2.7 | 1-2.8 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.15 (s,1H) 7.25 (t,1H) 3.16 (s,2H) 1.90 (s,3H) 1.61 (q,6H) 1.41 (s,6H) | 8.22 (s,1H) 4.82 (t,1H) 4.49 (br,1H) 3.85 (m,1H) 3.76 (m,1H) 3.54 (m,1H) 3.40 (m,1H) 1.93 (m,3H) 1.80 (m,1H) | 8.28 (s,1H) 6.29 (s,1H) 5.31 (t,1H) 3.39 (d,2H) 1.39 (s,6H) | 8.22 (s,1H) 7.23 (d,1H) 4.60 (d,1H) 3.85 (m,1H) 3.35 (m,1H) 1.80 (m,4H) 1.53 (m,2H) 1.20 (m,2H) |
| Aus- beute | 70% | 75% | 46% | 24% |
| Masse | 357 (EI) | 293 (EI) | 281 (EI) | 305 (EI) |

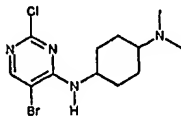
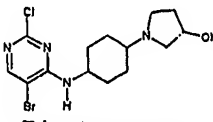
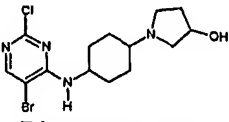
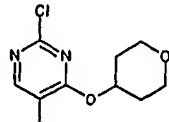
| | | | | |
|------------------|--|--|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.9 | 1-2.10 | 1-2.11 | 1-2.12 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.38 (s,1H) 4.81 (br,1H) 3.96 (m,2H) 3.72 (m,1H) 3.30 (m,2H) 1.81 (m,2H) 1.48 (m,2H) | 8.22 (s,1H) 7.05 (d,1H) 4.82 (t,1H) 4.18 (m,1H) 3.42 (m,2H) 1.15 (d,3H) | 8.21 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.81 (t,1H) 4.22 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.51 (m,2H) 1.37 (m,1H) 0.88 (m,6H) | 8.31 (s,1H) 7.32 (d,1H) 4.35 (s,1H) 3.68 (s,3H) 2.32 (m,1H) 0.90 (dd,6H) |
| Aus- beute | 19% | 71% | 99% | 77 % |
| Masse | 292 (EI) | 266 (EI) | 308 (EI) | 322 (ES) |

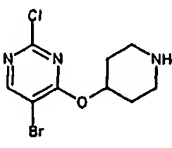
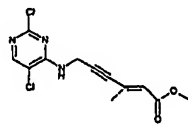
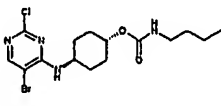
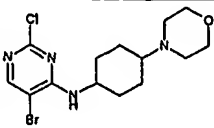
| | | | | |
|------------------|---|--|--|--|
| |  |  |  |  trans |
| Beispiel -Nr. | 1-2.13 | 1-2.14 | 1-2.15 | 1-2.16 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.41 (s,1H) 8.11 (s,1H) 4.28 (t,2H) | 8.25 (s,1H) 4.53 (m,1H) 3.88 (m,2H) 3.70 (dd,1H) 3.62 (dd,1H) 2.16 (m,1H) 2.02 (m,1H) 7.56 (d,1H) | 8.19 (s,1H) 7.65 (t,1H) 3.18 (t,2H) 1.62 (m,6H) 1.16 (m,3H) 0.90 (m,2H) | 8.19 (s,1H) 7.30 (d,1H) 3.65 (m,1H) 1.68 (m,5H) 1.25 (m,4H) 0.78 (d,3H) |
| Aus- beute | 46% | 72% | 68% | 31% |
| Masse | 390 (FAB) | 277 (EI) | 303 (EI) | 305 (EI) |

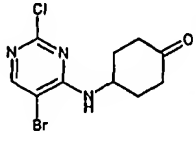
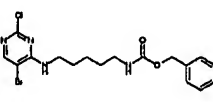
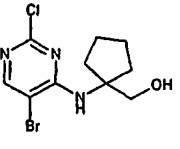
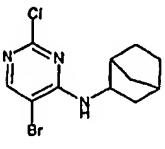
| | | | | |
|------------------|--|--|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.17 | 1-2.18 | 1-2.19 | 1-2.20 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 3.88 (m,1H) 1.70 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.28 (m,1H) 1.01 (m,2H) 0.82 (d,3H) | 8.35 (t,1H) 8.19 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.97 (p,1H) 2.22 (m,4H) 2.08 (dd,1H) 1.70 (m,6H) | 8.21 (s,1H) 7.81 (t,1H) 3.41 (dd,2H) 2.31 (m,10H) 2.13 (s,3H) 1.70 (p,2H) | 8.20 (s,1H) 7.71 (t,1H) 4.45 (br,1H) 3.40 (m,4H) 1.60 (m,2H) 1.44 (m,2H) |
| Aus- beute | 22% | 32% | 28% | 98% |
| Masse | 303 (EI) | 320 (EI) | 349 (EI) | 281 (EI) |

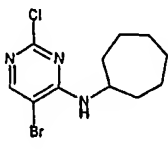
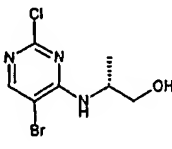
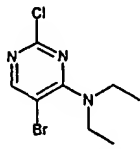
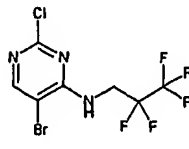
| | | | | |
|------------------|--|--|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.21 | 1-2.22 | 1-2.23 | 1-2.24 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.25 (s, 1H) 8.08 (d, 1H) 7.35 (m, 5H) 5.30 (m, 1H) 4.81 (t, 1H) 3.45 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) | 8.25 (s, 1H) 7.38 (d, 1H) 4.44 (m, 1H) 2.60 (m, 2H) 2.24 (m, 2H) 2.07 (m, 2H) 1.90 (m, 2H) | 8.20 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 4.19 (m, 1H) 2.40 (m, 6H) 1.50 (m, 4H) 1.15 (d, 3H) 0.91 (t, 6H) | 8.21 (s, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.02 (t, 1H) 4.40 (m, 1H) 3.92 (m, 1H) 2.95 (q, 2H) 1.95 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.59 (m, 2H) 1.3 (m, 6H) 0.82 (t, 3H) |
| Aus- beute | 97% | 58% | 52% | 70% |
| Masse | 343 (EI) | 304 (ES) | 348 (EI) | |

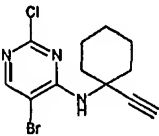
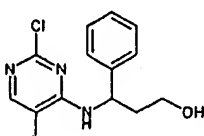
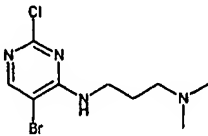
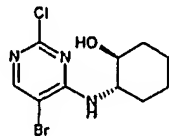
| | | | | |
|------------------|---|---|--|--|
| |  <p>Diastereomer 1/2</p> |  <p>Diastereomer 1</p> |  <p>Diastereomer 2</p> |  <p>Diastereomer 1</p> |
| Beispiel -Nr. | 1-2.25 | 1-2.26 | 1-2.27 | 1-2.28 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | | 8.22 (s,1H) 7.21 (d,1H) 3.82 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H) | 8.25 (s,1H) 6.87 (d,1H) 4.02 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H) | 8.22 (s,1H) 7.28 (d,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.15 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.25 (m,2H) |
| Aus- beute | n.b. | 26% | 23% | 51% |
| Masse | 344 (EI) | 374 (EI) | 374 (EI) | 334 (EI) |

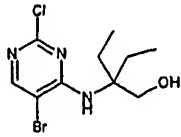
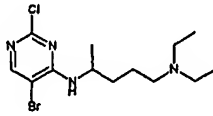
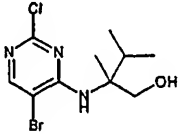
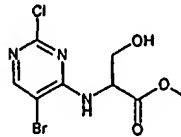
| | | | | |
|------------------|--|--|---|--|
| |  Diastereomer 1+2 (ca. 1:1) |  Diastereomer 1+2 (ca. 1:1) |  Diastereomer 3+4 (ca. 1:1) |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.29 | 1-2.30 | 1-2.31 | 1-2.32 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.22 (s,2H) 7.28 (d,1H) 7.10 (d,1H) 4.00 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.17 (s,6H) 2.15 (m,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,8H) 1.50 (m,6H) 1.25 (m,2H) | 8.21 (s,1H) 7.18 (d,1H) 4.62 (s,1H) 4.20 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.75 (dd,1H) 2.50 (m,2H) 2.31 (dd,1H) 2.15 (s,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.55 (m,5H) | 8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 4.65 (s,1H) 4.15 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.78 (m,1H) 2.60 (m,1H) 2.38 (dd,1H) 1.95 (m,3H) 1.80 (m,2H) 1.52 (m,3H) 1.20 (m,2H) | 8.71 (s,1H) 5.32 (m,1H) 3.82 (m,2H) 3.55 (m,2H) 2.00 (m,2H) 1.70 (m,2H) |
| Aus- beute | 13% | 35% | 21% | 40% |
| Masse | 334 (EI) | 374 (EI) | 374 (EI) | 292 (EI) |

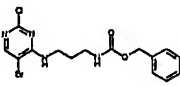
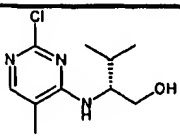
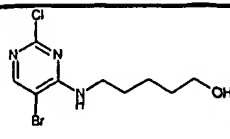
| | | | | |
|------------------|--|---|--|--|
| |  |  |  |  Diastereomere 1+2 (ca.1:1) |
| Beispiel -Nr. | 1-2.33 | 1-2.34 | 1-2.35 | 1-2.36 |
| Löse- mittel | DMSO | CDCl ₃ | DMSO | CDCl ₃ |
| | 8.50 (s,1H) 4.10 (m,2H) 3.72 (m,1H) 3.30 (m,2H) 1.75 (m,2H) 1.35 (m,2H) | 8.08 (s,1H) 6.04 (m,1H) 5.71 (br,1H) 4.48 (d,2H) 3.71 (s,3H) 2.25 (s,3H) | 8.23 (s,1H) 7.27 (d,1H) 7.04 (t,1H) 4.46 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.94 (m,2H) 1.92 (m,4H) 1.62 (m,2H) 1.32 (m,6H) 0.84 (t,3H) | 8.11 (s,2H,1+2) 5.55 (m,1H,1) 5.29 (m,1H,2) 4.25 (m,1H,1) 3.98 (m,1H,2) 3.72 (m,8H,1+2) 2.65 (m,8H,1+2) 1.70 (m,18H,1+2) |
| Aus- beute | 3% | 30% | 70% | 66% |
| Masse | 291 (EI) | 300 (ES) | 405 (ES) | 375 (ES) |

| | | | | |
|------------------|---|--|---|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.37 | 1-2.38 | 1-2.39 | 1-2.40 |
| Löse- mittel | CDCl ₃ | CDCl ₃ | DMSO | DMSO |
| | 8.14 (s,1H) 5.41 (m,1H) 4.49 (m,1H) 2.44 (m,6H) 1.79 (m,2H) | 8.20 (s,1H) 7.71 (m,1H) 7.30 (m,6H) 4.97 (s,2H) 3.00 (m,2H) 1.40 (m,8H) | 8.22 (s,1H) 6.35 (s,1H) 5.19 (t,1H) 3.54 (d,2H) 2.00 (m,2H) 1.75 (m,4H) 1.53 (m,2H) | 8.22 (s,1H) 7.12 (d,1H) 4.10 (m,1H) 2.20 (m,1H) 1.89 (m,1H) 1.35 (m,8H) |
| Aus- beute | 58% | 77% | 48% | 60% |
| Masse | 304 (ES) | 427 (ES) | 308 (EI) | 301 (EI) |

| | | | | |
|------------------|---|--|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.41 | 1-2.42 | 1-2.43 | 1-2.44 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.19 (s, 1H) 7.21 (d, 1H) 4.03 (m, 1H) 1.60 (m, 12H) | 8.21 (s, 1H) 7.03 (d, 1H) 4.83 (t, 1H) 4.13 (m, 1H) 3.47 (m, 2H) 1.12 (d, 3H) | 8.28 (s, 1H) 3.62 (q, 4H) 1.18 (t, 6H) | 8.41 (s, 1H) 8.15 (t, 1H) 4.21 (td, 2H) |
| Aus- beute | 73% | 61% | 13% | 21% |
| Masse | 303 (EI) | 267 (EI) | 265 (EI) | 339 (EI) |

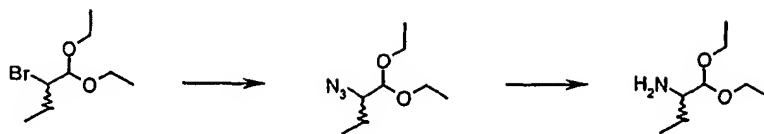
| | | | | |
|------------------|--|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.45 | 1-2.46 | 1-2.47 | 1-2.48 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.36 (s,1H) 6.56 (s,1H) 3.81 (s,1H) 2.28 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.58 (m,6H) | 8.26 (s,1H) 8.06 (d,1H) 7.30 (m,5H) 5.29 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.42 (m,2H) 2.10 (m,2H) | 8.32 (t,1H) 8.15 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.34 (m,2H) 2.18 (s,6H) 1.69 (m,2H) | 8.15 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.65 (br,1H) 3.79 (m,1H) 3.52 (m,1H) 1.86 (m,2H) 1.61 (m,2H) 1.25 (m,4H) |
| Aus- beute | 84% | 97% | 22% | 53% |
| Masse | 314 (EI) | 343 (EI) | 294 (EI) | 307 (EI) |

| | | | | |
|------------------|--|---|--|--|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.49 | 1-2.50 | 1-2.51 | 1-2.52 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO | |
| | 8.29 (s, 1H) 6.05 (s, 1H) 5.18 (m, 1H) 3.54 (s, 2H) 1.92 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) | 8.18 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 4.15 (m, 1H) 2.40 (m, 6H) 1.50 (m, 4H) 1.17 (d, 3H) 0.90 (dd, 6H) | 8.29 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.15 (t, 1H) 3.70 (m, 1H) 3.49 (m, 1H) 2.60 (m, 1H) 0.92 (d, 3H) 0.83 (d, 3H) | 8.38 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 5.28 (t, 1H) 4.65 (m, 1H) 3.86 (m, 2H) 3.65 (s, 3H) |
| Aus- beute | 16% | 52% | 27% | 63% |
| Masse | 308 (EI) | 350 (EI) | 308 (EI) | 309 (EI) |

| | | | |
|------------------|---|---|--|
| |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 1-2.53 | 1-2.54 | 1-2.55 |
| Löse- mittel | DMSO | DMSO | DMSO |
| | 8.22 (s,1H) 7.65 (t,1H) 7.30 (m,6H) 5.01 (s,2H) 3.38 (m,2H) 3.04 (m,2H) 1.68 (m,2H) | 7.75 (s,1H) 6.55 (d,1H) 4.54 (m,1 | 8.18 (s,1H) 7.69 (t,1H) 4.32 (br,1H) 3.35 (m,4H) 1.40 (m,6H) |
| Aus- beute | 77% | 50% | 43% |
| Masse | 398 (EI) | 229 (EI) | 295 (EI) |

Beispiel 3.0**Herstellung der Amine**

5



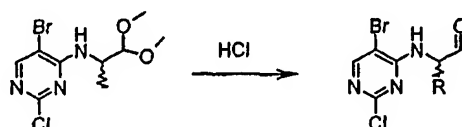
- 4,5 g (20 mMol) 2-Brombutyraldehyddiethylacetal (Fa. Pfaltz-Bauer) und 5,2 g (80 mMol) Natriumazid werden 5 Tage in 15 ml DMF bei 100°C gerührt. Dann
- 10 wird auf kalte verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, 3x mit Ether extrahiert, die org. Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt: Rohausbeute 1,87 g (50% d.Th.).
- 936 mg des Rohproduktes werden in 50 ml Methanol gelöst, mit Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und 12 Stunden unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach
- 15 Abfiltrieren des Katalysators und Einengen verbleiben 457mg (57% der Theorie) des gewünschten Amins.

| | | | | |
|--------------|---|--|---|---|
| | | | | |
| Beispiel-Nr. | 3.0 | 3.1 | 3.2 | 3.3 |
| Ausbeute | 50% | 57% | 50 % | 71 % |
| NMR CDCl3 | 4,38 (d, 1H) 3,72 (m, 2H) 3,6 (m, 2H) 3,25 (m, 1H) 1,7 (m, 1H) 1,46 (m, 1H) 1,25 (trtr, 6H) 1,0 (tr, 3H) | 4,19 (d, 1H) 3,68 (m, 2H) 3,52 (m, 2H) 2,7 (m, 1H) 1,60 (m, 1H) 1,25 (m, 1H) 1,2 (trtr, 6H) 0,95 (tr, 3H) | 4,38 (d, 1H) 3,58 (m, 2H) 3,5 (m, 1H) 3,49 (s, 3H) 3,43 (s, 3H) 3,39 (s, 3H) | 4,25 (d, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,40 (m, 1H) 3,08 (m, 1H) |

5

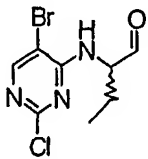
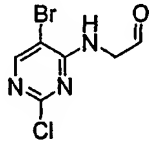
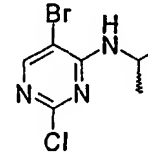
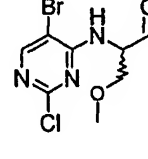
Beispiel 4.0**Herstellung der freien Aldehyde**

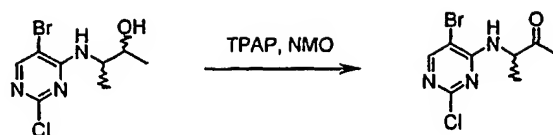
10



148 mg 0,5 mMol der Zwischenprodukt-Verbindung 1.18 werden in 1 ml Eisessig gelöst. Bei Raumtemperatur gibt man 0,5 ml 1N Salzsäure hinzu und rührt 12 Stunden. Zur Aufarbeitung wird auf Eiswasser gegossen und vorsichtig mit pulverisiertem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Dann wird 3 mal mit

Essigester extrahiert, die org. Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Rohprodukt 104 mg (83% der Theorie) des Aldehyds der Verbindung 4.0. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

| | | | | |
|------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 4.1 | 4.0 | 4.2 | 4.3 |
| Aus- beute | 82 % | 83 % | 89 % | 79 % |
| Masse | ESI : MH ⁺ 278 (39%) 210 (100%) | ESI : MH ⁺ 250 (9%) | ESI: MH ⁺ 266 (8%) | ESI: MH ⁺ 294 (10%) |

Beispiel 5.0**5 Herstellung der Ketone**

- 10 100 mg (0,356 mMol) der Verbindung 6.0 und 126 mg N-Methylmorpholin-N-oxid werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, und 10 min. mit pulverisiertem Molsieb (4 A) gerührt. Dann gibt man 6 mg Tetrapropylammoniumperruthenat hinzu und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach Einengen wird über Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester 4:1 > 2:1). Ausbeute: 75 mg (76%
- 15 der Theorie) des Ketons der Verbindung 5.0.

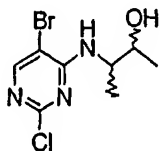
| | |
|------------------|--|
| | |
| Beispiel -Nr. | 5.0 |
| Aus- beute | 76% |
| Masse | ESI : MH ⁺ 280 (100%) 200 (37%) 156 (30%) |

Beispiel 6.0**Herstellung der Alkohole**

5



- 10 265 mg (1 mMol) der Verbindung 4.2 werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eisbadkühlung werden 5 Equivalente Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in Ether) portionsweise hinzugegeben. Dann wird 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend unter Kühlung mit Wasser gequencht. Dann wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt , 3 mal mit
- 15 Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und einengt. Flashchromatographie (Hexan/Essigester 2:1) ergibt 213 mg (76% der Theorie) des Alkohols der Verbindung 6.0.

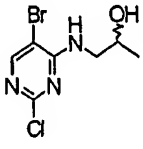
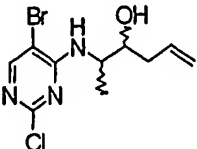
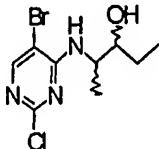


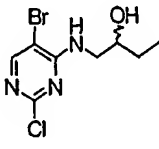
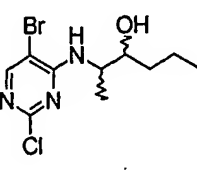
20

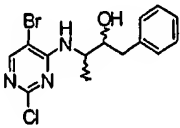
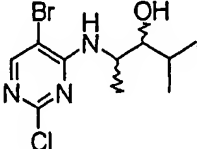
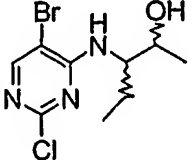
ESI : MH⁺ 282 (100%) 276 (5%)

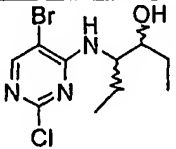
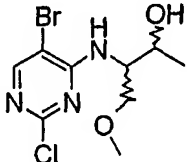
25

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenprodukte
 5 hergestellt:

| | | | |
|------------------|---|---|--|
| |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 6.1 | 6.2 | 6.3 |
| Aus- beute | 46% | 32% | 39% |
| Masse | EI: M ⁺ 267 (3%) 223 (100%) 132 (27%) | ESI : MH ⁺ 308 (100%) 306 (71%) 268 (31%) | ESI : MH ⁺ 296 (100%) 294 (73%) 217 (4%) |

| | | |
|------------------|---|---|
| |  |  |
| Beispiel -Nr. | 6.4 | 6.5 |
| Aus- beute | 36% | 50% |
| Masse | EI : M+ 281 (3%) 223 (100%) 114 (38%) | ESI: MH+ 310 (100%) 308 (87%) 298 (9%) |

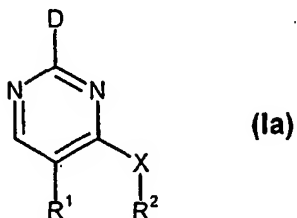
| | | | |
|------------------|---|---|--|
| |  |  |  |
| Beispiel -Nr. | 6.6 | 6.7 | 6.8 |
| Aus- beute | 40% | ~20% | 35% |
| Masse | EI : M ⁺ 358 (100%) 356 (97%) 277 (29%) | CI: M ⁺ 310 (100%) 308 (84%) 130 (54%) | ESI : MH ⁺ 294 (28%) 296 (36%) 210 (100%) |

| | | |
|------------------|---|---|
| |  |  |
| Beispiel -Nr. | 6.9 | 6.10 |
| Aus- beute | 29 % | 67 % |
| Masse | ESI : MH ⁺ 308 (28%) 310 (38%) 210 (100%) | ESI: MH ⁺ 310 (87%) 312 (100%) 123 (24%) |

5

10

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



5

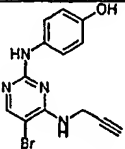
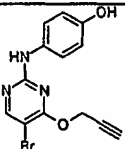
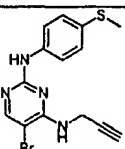
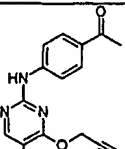
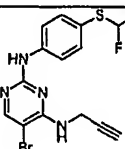
in der

D für Halogen, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben.

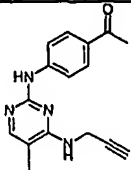
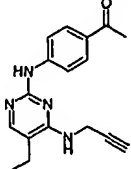
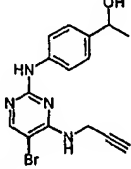
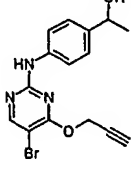
- 10 Insbesondere wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch solche Verbindungen, die unter das Schutzrecht DE 4029650 fallen und deren Wirkung im fungiziden Bereich liegt, die jedoch nicht als CDK-Inhibitoren beschrieben sind, und auch ihre Verwendung zur Behandlung von Krebs wird nicht

5 beschrieben wird.

| Nr. | Struktur | Name |
|-----|---|---|
| 5 |  | 4-[[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol |
| 6 |  | 4-[[5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol |
| 16 |  | 5-Brom-N2-(4-methylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin |
| 22 |  | 1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon |
| 23 |  | 5-Brom-N2-(4-difluormethylthiophenyl)-N4-2-propynyl-2,4-pyrimidindiamin |

| Nr. | Struktur | Name |
|-----|----------|---|
| 24 | | 5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(4-trifluormethylthiophenyl)-2,4-pyrimidinediamin |
| 35 | | 5-Brom-N4-2-propynyl-N2-(3-trifluormethylthiophenyl)-2,4-pyrimidindiamin |
| 37 | | N-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]-indazol-5-amin |
| 38 | | N-[5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl]-benzthiazol-5-amin |
| 42 | | 4-[[5-Fluor-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol |
| 43 | | 4-[[5-Chlor-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl]amino]-phenol |
| 50 | | 1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon |

| Nr. | Struktur | Name |
|-----|--|--|
| 54 |  | 1-[4-[(5-Iod-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon |
| 70 |  | 1-[4-[(5-Ethyl-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanon |
| 81 |  | 1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynylamino)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol |
| 82 |  | 1-[4-[(5-Brom-4-(2-propynyloxy)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-ethanol |

Die Erfindung betrifft somit weiterhin pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I

in der



R^1 für Halogen oder C_1 - C_3 -Alkyl steht

5 X für Sauerstoff oder -NH steht,

A für Wasserstoff steht

B für Hydroxy, $-\text{CO-Alkyl-R}^7$, $-\text{S-CHF}_2$, $-\text{S-(CH}_2)_n\text{CH(OH)CH}_2\text{N-R}^3\text{R}^4$, $-\text{S-CF}_3$, oder $-\text{CH(OH)-CH}_3$, steht, oder

A und B unabhängig voneinander eine Gruppe

10  oder  bilden können,

R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, sowie der Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

15

Die erfindungsgemäßen Mittel können ebenfalls zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und

20 viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter

25 chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen

30 verwendet werden.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5 Beispiel 1

CDK2/CycE Kinase Assay

- Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus
- 10 Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbiologie Freiburg, erhalten. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.
- CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des
- 15 Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.
- 20 Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei
- 25 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 2

Proliferationsassay

- 5 Kultivierte humane Tumorzellen (wie angegeben) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die
- 10 Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20
- 15 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der
- 20 gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die
- 25 Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse aus Beispiel 1 und 2 sind in der folgenden Tabelle angegeben.

| Beispiel Nummer | Inhibition IC ₅₀ [nM] | Proliferation IC ₅₀ [μM] | | | | Sw |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|--------|-------|--------|
| | CDK2/CycE | MCF7 | H460 | HCT116 | DU145 | (g/l) |
| 22 | 40 | 1,2 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 0.003 |
| 37 | 70 | 4 | | | | 0.006 |
| 6 | 70 | 4 | 6 | | | 0.008 |
| 40 | 20 | 1 | 3 | 3 | 9 | 0.002 |
| 51 | 70 | 8 | | | | |
| 20 | 60 | 4 | | | | |
| 21 | 400 | 2 | | | | |
| 1 | 300 | 8 | | | | |
| 2 | 700 | | | | | |
| 16 | 300 | 3 | | | | |
| 24 | 400 | 5 | | | | |
| 26 | 300 | 3 | | | | |
| 35 | 120 | >10 | | | | |
| 23 | 180 | 3 | | | | |
| 11 | 6 | 0,2 | 0,5 | 0,3 | 0,2 | |
| 38 | 80 | >10 | | | | |
| 34 | 1800 | | | | | |
| 10 | 4 | 0,2 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | |
| 12 | 400 | 4 | | | | |
| 25 | 70 | 1,2 | 1,5 | 1,1 | 1,2 | 0.017 |
| 9 | 7 | 0,9 | | 3 | 3 | |
| 7 | 6 | 0,7 | 1,5 | 1,2 | 0,5 | 0.028 |
| 31 | 800 | 7 | | | | 0.0023 |
| 14 | 200 | 3 | | | | 0.013 |
| 18 | 2000 | | | | | 0.039 |
| 3 | 200 | 8 | | | | 0.039 |
| 19 | 800 | >10 | | | | 0.041 |
| 13 | 2000 | >10 | | | | |

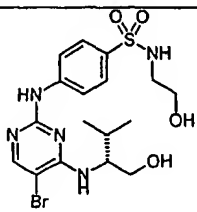
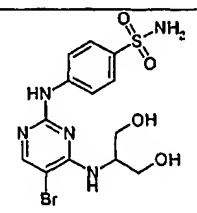
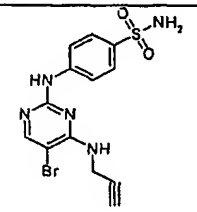
| Beispiel Nummer | Inhibition IC ₅₀ [nM] | Proliferation IC ₅₀ [μM] | | | | Sw |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|--------|-------|--------|
| | CDK2/CycE | MCF7 | H460 | HCT116 | DU145 | (g/l) |
| 17 | 1000 | >10 | | | | 0.04 |
| 4 | 40 | 8 | | | | 0.042 |
| 15 | 300 | >10 | | | | 0.024 |
| 8 | <10 | 4 | | | | 0.007 |
| 43 | 200 | 6 | | | | 0.04 |
| 36 | 30 | 0,4 | 0,6 | 0,5 | 0,6 | 0.018 |
| 27 | >10000 | | | | | |
| 42 | 2000 | | | | | 0.043 |
| 39 | 300 | | | | | 0.0016 |
| 44 | 8 | 1,2 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | 0.005 |
| 45 | 10 | 2 | 1,7 | 1,2 | 0,5 | 0.0094 |
| 50 | 150 | | | | | |
| 5 | 90 | 10 | | | | 0.043 |
| 46 | 7 | 2 | | | | 0.0069 |
| 52 | 200 | 0,2 | 1,6 | 1,2 | 2 | 0.0005 |
| 53 | 300 | 1,6 | | | | 0.026 |
| 54 | 100 | 1,1 | | | | 0.0015 |
| 47 | 12 | 0,7 | 1,8 | 1,3 | 0,9 | |
| 56 | 80 | 4 | | | | 0.023 |
| 49 | 50 | >10 | | | | 0.044 |
| 48 | 4 | 0,2 | 1 | 0,4 | 0,3 | 0.042 |
| 96 | 400 | | | | | 0.0005 |
| 98 | 2000 | | | | | |
| 85 | 2000 | | | | | 0.001 |
| 84 | 400 | | | | | 0.0005 |
| 86 | 3000 | | | | | |
| 87 | 250 | 0,8 | | | | 0.003 |
| 22 | 40 | 1,2 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 0.003 |

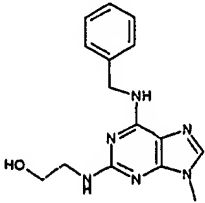
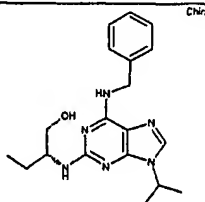
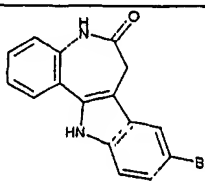
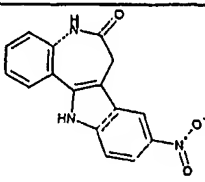
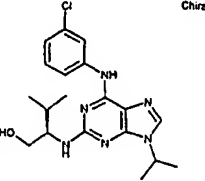
| Beispiel Nummer | Inhibition IC ₅₀ [nM] | Proliferation IC ₅₀ [μM] | | | | Sw |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|--------|-------|--------|
| | CDK2/CycE | MCF7 | H460 | HCT116 | DU145 | (g/l) |
| 37 | 70 | 4 | | | | 0.006 |
| 6 | 70 | 4 | 6 | | | 0.008 |
| 16 | 300 | 3 | | | | |
| 24 | 400 | 5 | | | | |
| 35 | 120 | >10 | | | | |
| 23 | 180 | 3 | | | | |
| 38 | 80 | >10 | | | | |
| 43 | 200 | 6 | | | | 0.04 |
| 42 | 2000 | | | | | 0.043 |
| 50 | 150 | | | | | |
| 5 | 90 | 10 | | | | 0.043 |
| 54 | 100 | 1,1 | | | | 0.0015 |

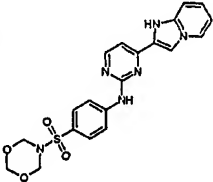
Überlegenheitsnachweis der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen

- 5 Zum Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Referenzverbindungen und strukturähnlichen bekannten Verbindungen im Enzymtest verglichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

10

| Beispiel-Nr. | R ² | A | CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM] | MCF-7 IC ₅₀ [μM] | Löslich- keit (g/l) |
|---|---|---|--|--------------------------------|---------------------------|
|  Nr. 48 | CH(C ₃ H ₇)- CH ₂ -OH- | -SO ₂ -N- (CH ₂) ₂ -OH | 4 | 0.2 | 0,042 |
|  Nr. 9 | CH(CH ₂ OH) ₂ | SO ₂ NH ₂ | 7 | 0,9 | 0,009 |
|  Nr. 11 | Propargyl- NH- | SO ₂ NH ₂ | 6 | 0,2 | |

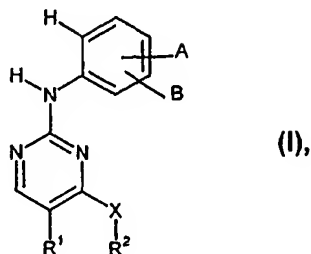
| Beispiel-Nr. | R ² | A | CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM] | MCF-7 IC ₅₀ [μM] | Löslich- keit (g/l) |
|--|----------------|---|--|--------------------------------|---------------------------|
|  Olomoucine | | | 7000 | 30 | |
|  Roscovitine | | | 1500 | 8 | |
|  Kenpauillone | | | 1800 | 6 | |
|  Alsterpauillone | | | 90 | 1.2 | |
|  Purvalanol A | | | 10 | 2 | |

| Beispiel-Nr. | R ² | A | CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM] | MCF-7 IC ₅₀ [μM] | Löslich- keit (g/l) |
|--|----------------|---|--|--------------------------------|---------------------------|
| Beispiel 11 aus WO01/14375 (Seite 38)  | | | 190 | | |

- Aus den Ergebnissen der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen
- 5 Verbindungen sowohl im Enzym-Test, als auch im Zell-Test deutlich höhere Aktivitäten am Enzym und in MCF-7-Zellen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen. Damit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den bekannten Verbindungen weit überlegen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

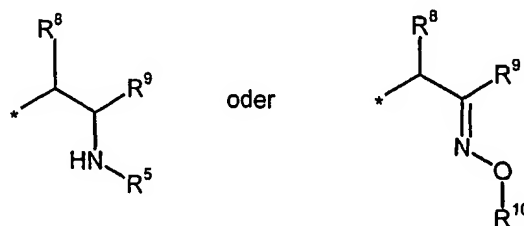
in der

- 10 R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,
- 15 R^2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1$ - C_6 -Alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-SO_2(C_1$ - C_6 -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ - R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Heteroaryl, Benzoxo oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder
- 20
- 25

5

 R^2

-OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, oder für die Gruppe



10

15

X

steht,
für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)
oder für -OC₃-C₁₀ -Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten
substituiert sein kann, steht
oder

20

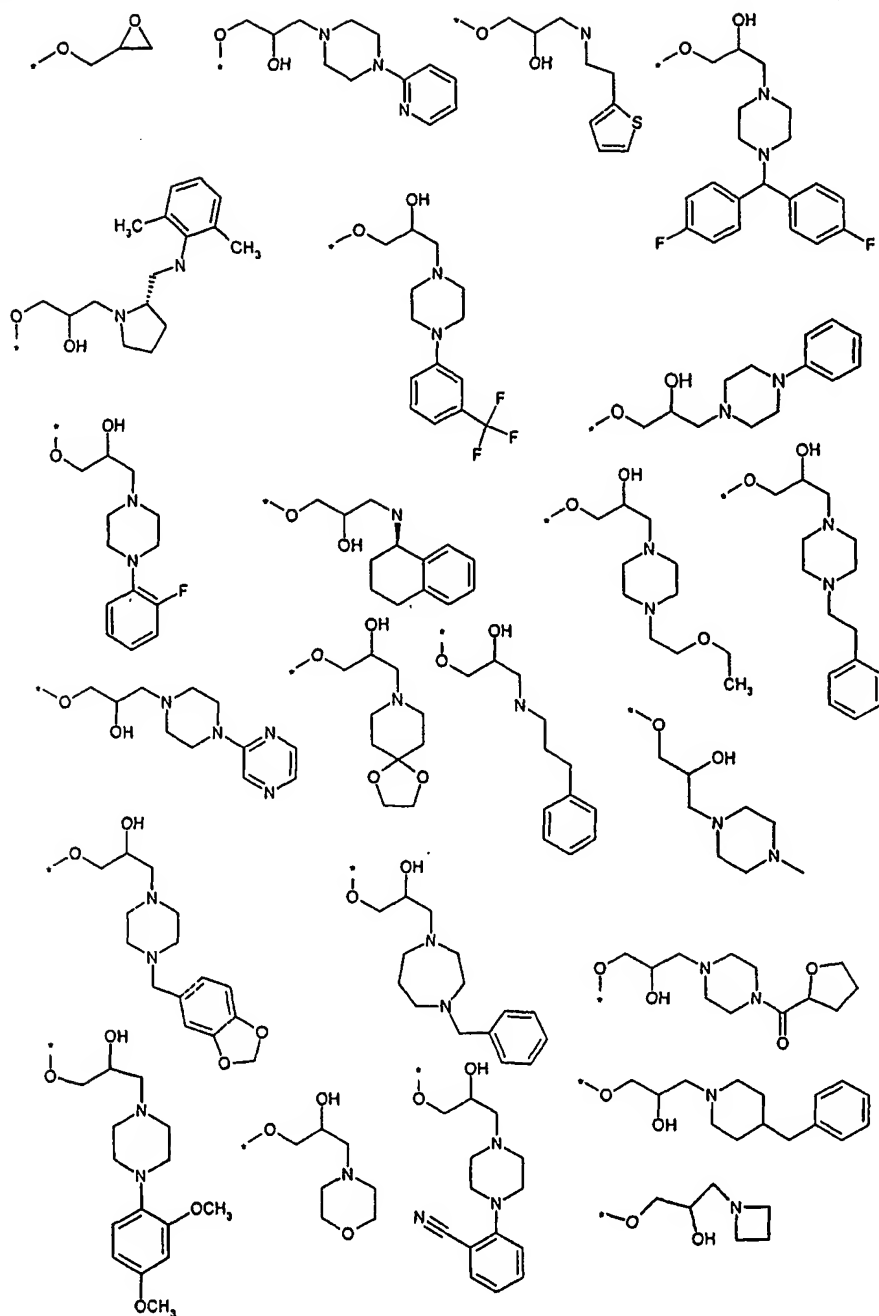
X und R^2

gemeinsam einen C₃-C₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der
gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten
kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy,
C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen substituiert sein
kann,

25

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -SR⁷, -
S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷,
C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴, -COR⁷ oder für



stehen,

oder

5 A und B

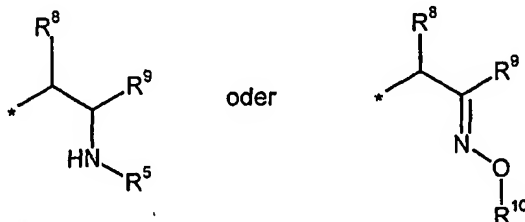
gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O oder =SO₂

- Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
 gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
 Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der
 C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 5 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-
 Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-
 Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -
 NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂R⁷,
 C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc,
 10 Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann, wobei
 das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
 Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert
 sein kann,
 15 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl,
 Benzyloxy, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₄-Alkenyloxy,
 C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, Dihydroxy-
 C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo-C₃-C₁₀-alkyl,
 Heteroaryl-C₁-C₃-alkyl,
 20 gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl-
 C₁-C₃-alkyl, oder für
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-
 Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht,
 25 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder mit
 der Gruppe -SO₂NR³R⁴ substituiert sein kann,
 oder für die Gruppe -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ oder -NR³R⁴
 oder
 30 R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden der
 gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,
 Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein
 kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im

| | | |
|----|---|--|
| | | Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht, |
| 5 | R ⁵ | für Hydroxy, Phenyl, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl, Benzoxo, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht, |
| | R ⁶ | für einen Heteroaryl oder C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat, |
| 10 | R ⁷ | für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkynyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl mit der oben angegebenen Bedeutung, oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, |
| 15 | | C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl oder C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, |
| 20 | R ⁸ , R ⁹ und R ¹⁰ | jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, -NH-(CH ₂) _n -C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₁ -C ₆ -Hydroxyalkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkynyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ³ R ⁴ , -COR ⁵ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, |
| 25 | | |
| 30 | | |

- 5 Carboxy, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ -R⁵, $-(CH_2)_n$ PO₃(R⁵)₂ oder mit der Gruppe -R⁶ oder -NR³R⁴ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, stehen, und
- 10 n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.
- 20
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- 25 R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Nitro oder für die Gruppe -COR⁵, -OCF₃, $-(CH_2)_n$ R⁵, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,
- R² für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH- $(CH_2)_n$ -C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, Aryl,
- 30

Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_n$ -
 R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ oder mit der Gruppe $-R^6$ oder $-NR^3R^4$
 substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl
 oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht und das Phenyl, C_3 - C_{10} -
 Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -Aryl und $-(CH_2)_n$ -
 Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -
 Alkoxy, Heteroaryl, Benzoxy oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder
 $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3 - C_{10} -
 Cycloalkyls und das C_1 - C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein-
 oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- und/ oder Schwefel-
 Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder
 mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann
 und/ oder gegebenenfalls ein
 oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten
 sein können, oder
 für die Gruppe

 R^2


20

steht,

X

für Sauerstoff oder für die Gruppe $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{-Alkyl})$
 oder für $-OC_3-C_{10}$ -Cycloalkyl welches ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit einem Heteroaromaten
 substituiert sein kann, steht

25

oder

X und R^2

gemeinsam einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Ring bilden, der
 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten

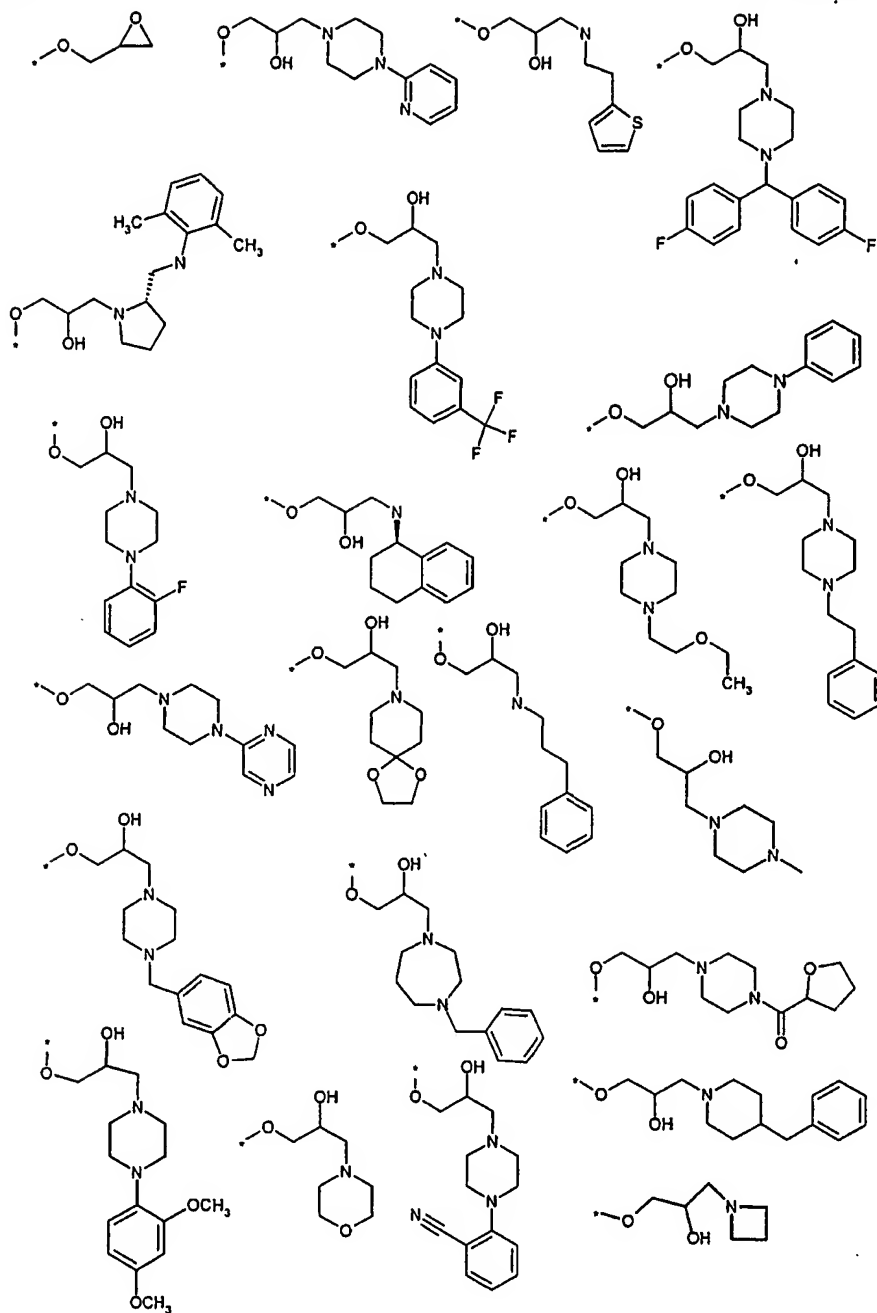
kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halaogen substituiert sein kann,

A und B

5

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂P(O)OR³OR⁴, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃ oder für

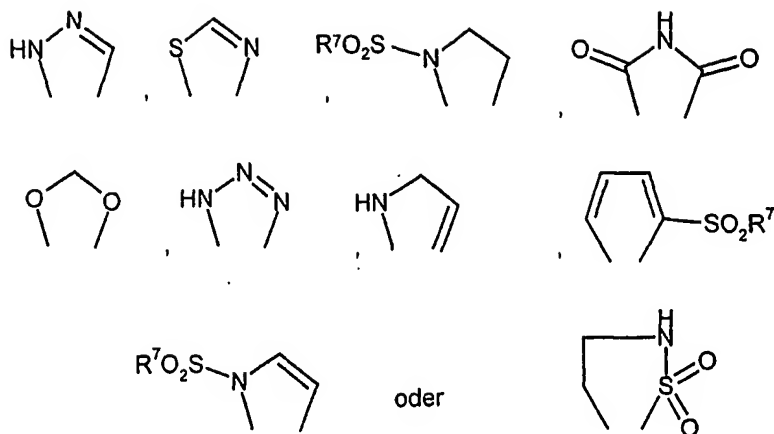
10



stehen, oder

5

A und B gemeinsam eine Gruppe



5

bilden können,

 R^3 und R^4

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzyloxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_4 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo- C_3 - C_{10} -alkyl, Heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl, gegebenenfalls mit Cyano substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkyl, oder für

10

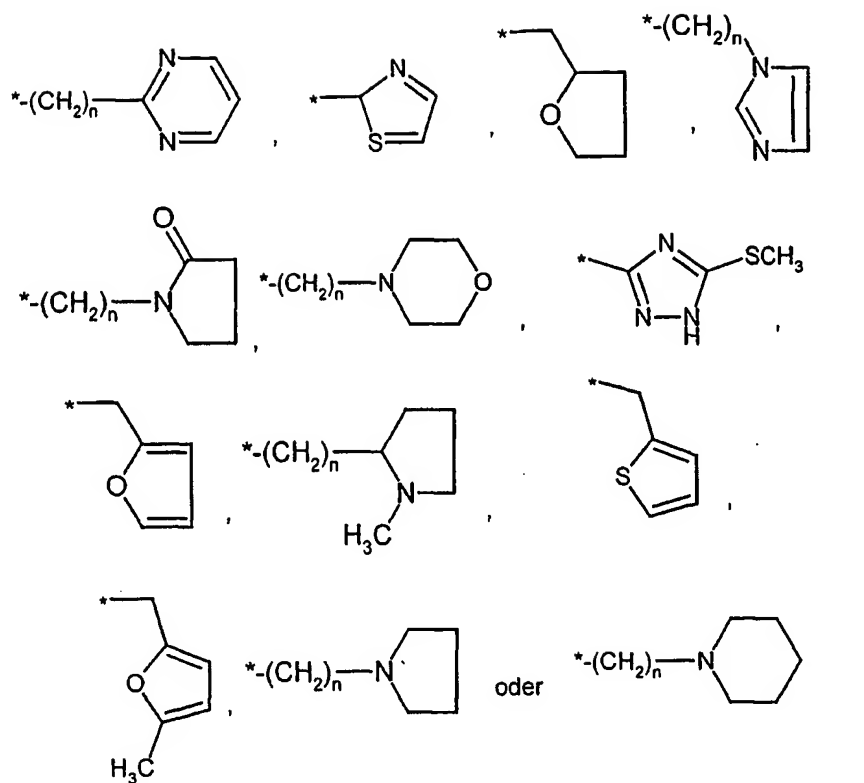
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein kann,

15

20

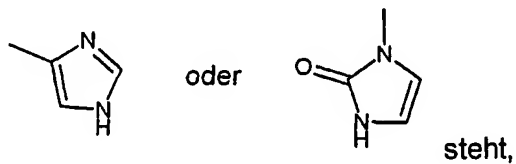
oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CNHNH}_2$ oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ oder für

25

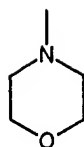


5 stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert
sein können,

R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

 R^6 für die Gruppe

R⁷ für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, -C₂H₄OH, -NR³R⁴, oder die Gruppe

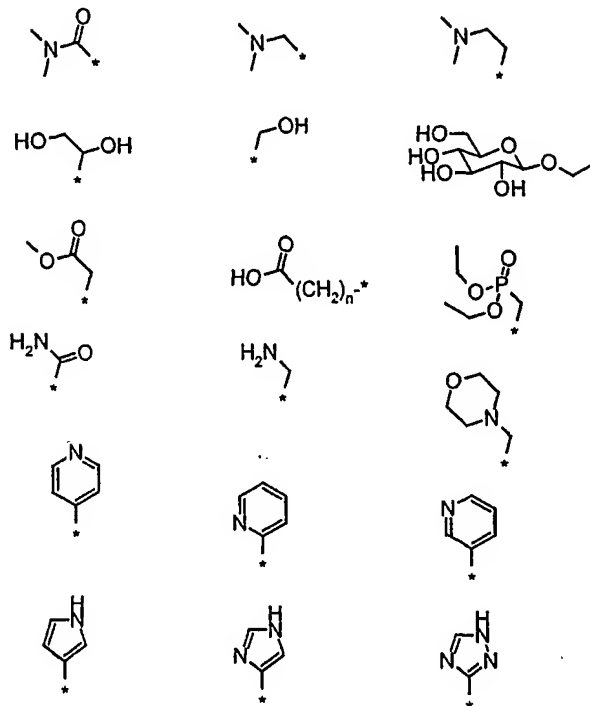


steht,

 R^8 , R^9 und R^{10}

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder für die Gruppe

5



stehen und

n für 0 – 6 steht, bedeuten, sowie deren Isomeren,

10

Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

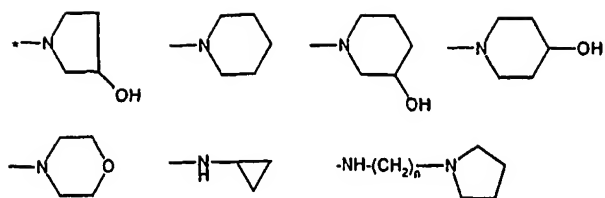
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
 in der

15

R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_nR^5$ steht,

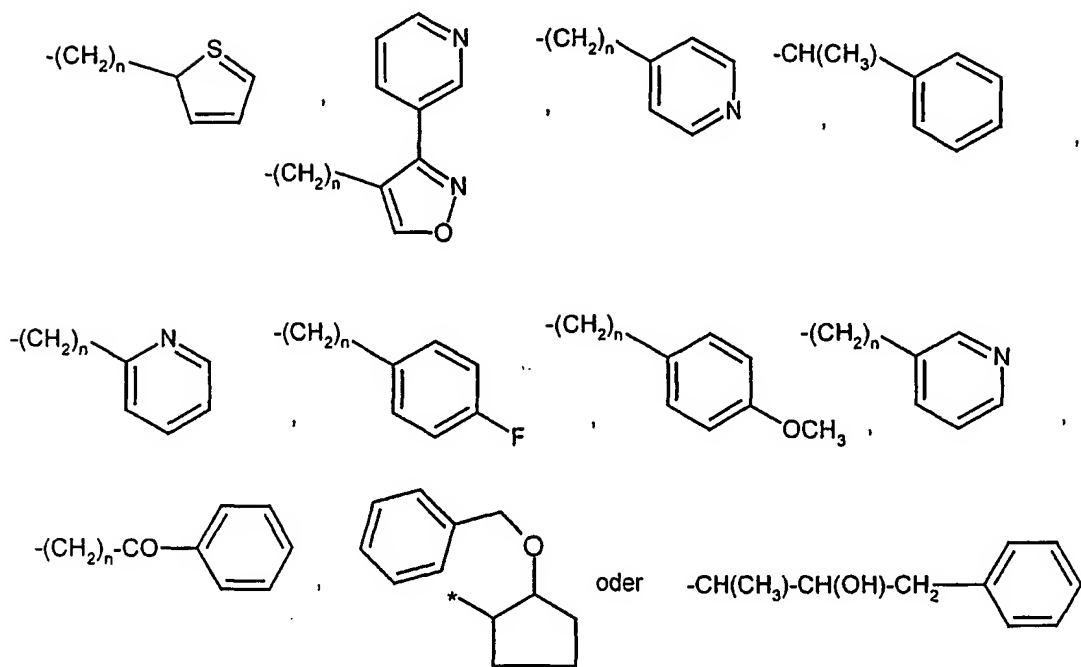
R^2 für $-CH(CH_3)-(CH_2)_nR^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$,

- CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₂H₅)-(CH₂)_n-R⁵, -CH₂-CN,
 -CH(CH₃)COCH₃, -CH(CH₃)-C(OH)(CH₃)₂,
 -CH(CH(OH)CH₃)OCH₃, -CH(C₂H₅)CO-R⁵, C₂-C₄-Alkynyl,
 -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_n-CO-C₁-C₆-Alkyl, -(CH₂)_n-C(OH)(CH₃)-
 5 Phenyl, -CH(CH₃)-C(CH₃)-R⁵, -CH(CH₃)-C(CH₃)(C₂H₅)-R⁵, -
 CH(OCH₃)-CH₂-R⁵, -CH₂-CH(OH)-R⁵, -CH(OCH₃)-CHR⁵-
 CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-CH₂-CH=CH₂, -CH(C₂H₅)-CH(OH)-
 (CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-
 CH(OH)-CH(CH₃)₂, (CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁶, -(CH₂)_n-(CF₂)_n-
 10 CF₃, -CH(CH₂)_n-R⁵)₂, -CH(CH₃)-CO-NH₂, -CH(CH₂OH)-
 Phenyl, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-(CH₂)_nR⁵, -CH(CH₂OH)-
 CH(OH)-Phenyl, -CH(CH₂OH)-C₂H₄-R⁵, -(CH₂)_n-C≡C-
 C(CH₃)=CH-COR⁵, -CH(Ph)-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-COR⁵, -
 (CH₂)_nPO₃(R⁵)₂, -(CH₂)_n-COR⁵, -CH((CH₂)_nOR⁵)CO-R⁵, -
 15 (CH₂)_nCONHCH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nNH-COR⁵, -
 CH(CH₂)_nR⁵-(CH₂)_nC₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(CH₂)_n-C₃-C₁₀-
 Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl
 oder der Gruppe -COONH(CH₂)_nCH₃ oder -NR³R⁴
 20 substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-NR³R⁴,
 -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-R⁵,
 -C(CH₃)₂-(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₂)_n(CH₃)-(CH₂)_nR⁵,
 -C(CH₂)_n-(CH₂)_nR⁵, -CH(t-Butyl)-(CH₂)_n-R⁵,
 25 -CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_nR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵,
 -CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph,
 -CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_nR⁵,
 -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph(OR⁵)₃, -NR³R⁴,
 -NH-(CH₂)_n-NR³R⁴, R⁵-(CH₂)_n-C*H-CH(R⁵)-(CH₂)_n-R⁵,
 30 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CO-R⁵, -OC(O)NH-C₁-C₆-Alkyl oder
 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH-((CH₂)_nR⁵)₂,
 oder für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, welches mit der Gruppe

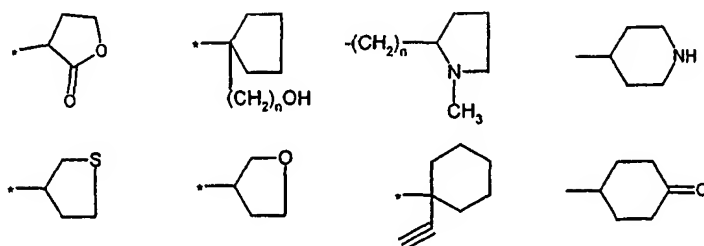


5

substituiert ist, oder für die Gruppe



oder

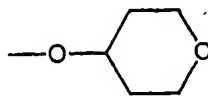


10

steht,

X

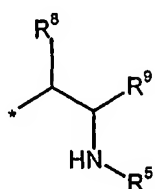
für Sauerstoff oder für die Gruppe -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)
oder



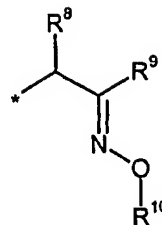
5

R²

steht, oder
für die Gruppe

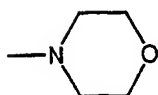


oder

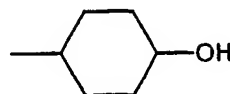


steht,
oder
X und R² gemeinsam eine Gruppe

10



oder



15

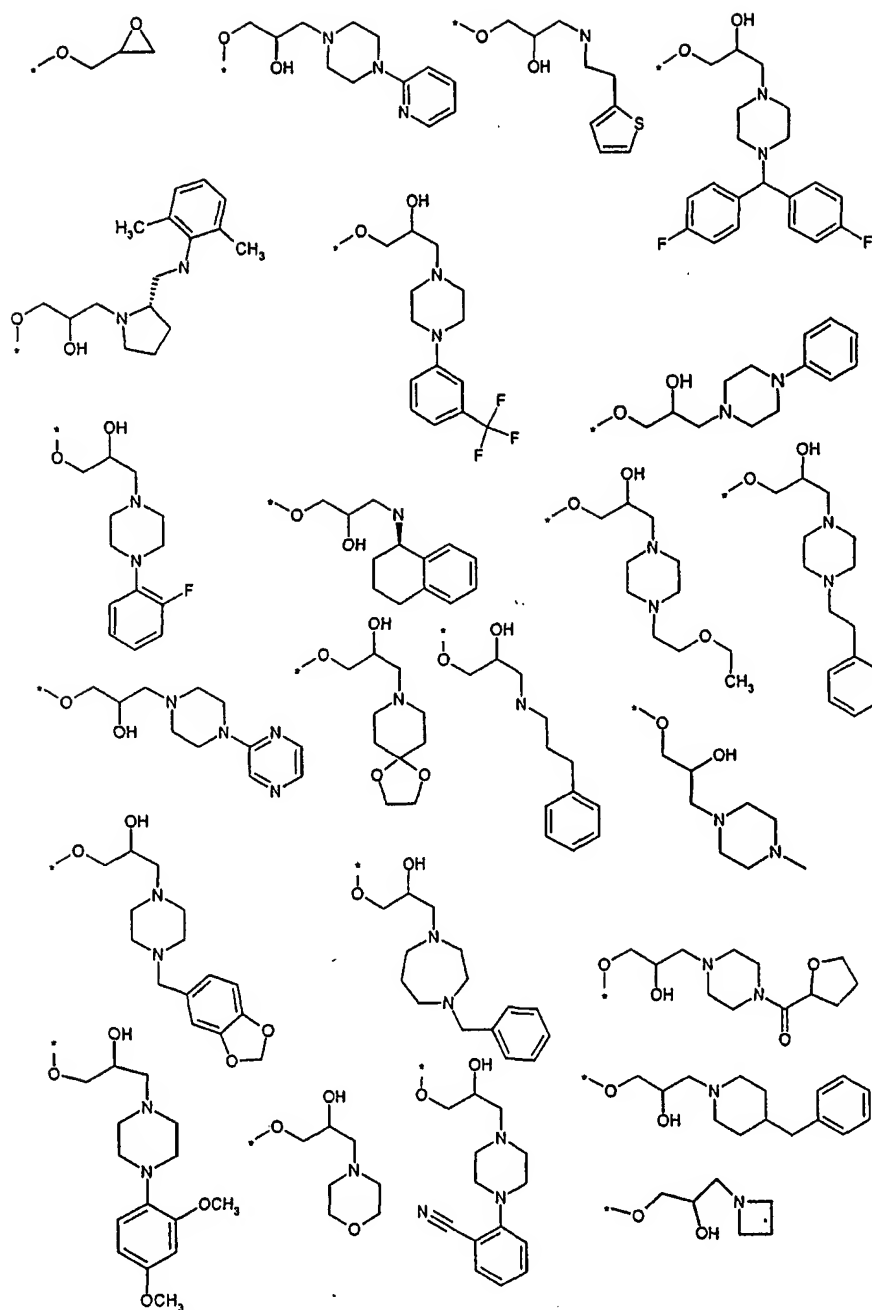
A und B

bilden,

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy,
C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder für die Gruppe -S-CH₃,
-SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂,
-S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃,
-SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴,
-SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵,
-COO-C₁-C₆-Alkyl, -CONR³R⁴ oder für

20

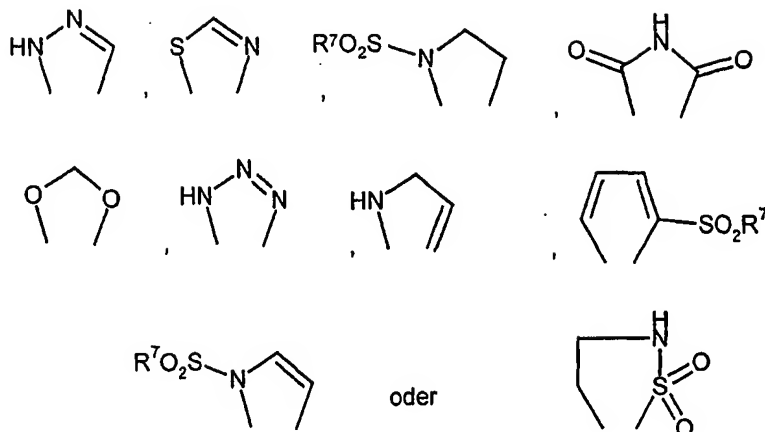
5



stehen, oder

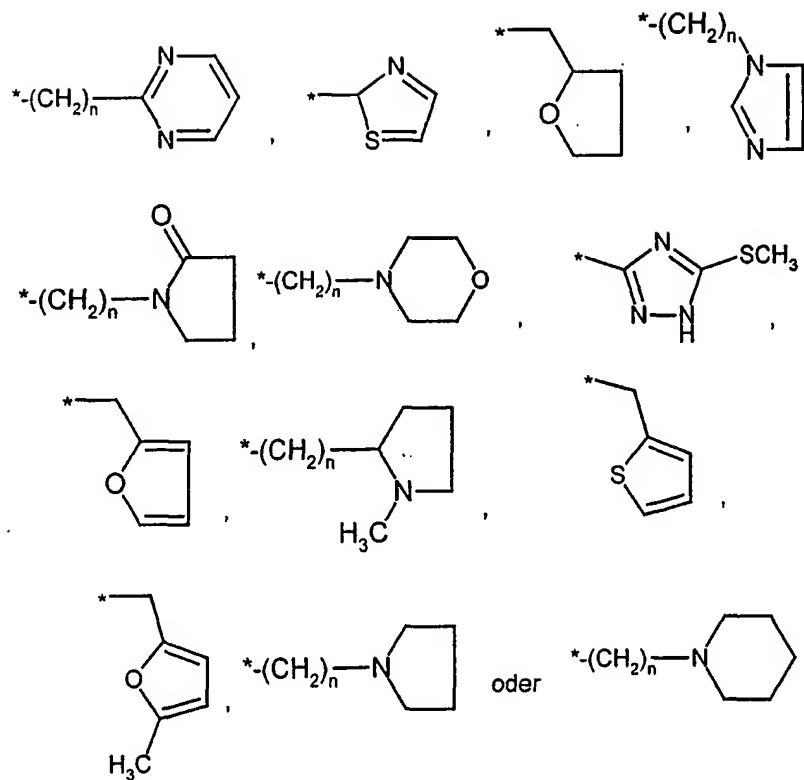
A und B gemeinsam eine Gruppe

5



- 10 R^3 und R^4 bilden können,
- 10 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, Benzyloxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_4 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Dihydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl, Heterocyclo- C_3 - C_{10} -alkyl, Heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl,
- 15 gegebenfalls mit Cyano substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkyl, oder für gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Pyridyl, Phenylloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl steht,
- 20 wobei das Phenyl selbst ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder mit der Gruppe $-SO_2NR^3R^4$ substituiert sein kann,
- 25 oder für die Gruppe $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ oder $-NR^3R^4$ oder für

5



10

stehen, welche gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein können,

R⁵ für Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

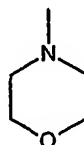
R⁶ für die Gruppe



steht,

R^7 für Halogen, Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, $-(CH_2)_nOH$,
 $-NR^3R^4$ oder die Gruppe

5



10

steht,

 R^8 , R^9 und

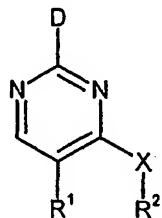
R^{10} für Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl oder für die Gruppe
 $-(CH_2)_n-COOH$ stehen, und

n für 0 – 6 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren,

15

Diastereoisomeren, Enantiomeren und Salze.

4. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia



(Ia)

20

in der D für Halogen steht, und X, R^1 , und R^2 die in der allgemeinen
 Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur
 Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I.

25

5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, gemäß Anspruch 4, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel angegebenen Bedeutungen haben.

5

6. Pharmazeutische Mittel umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel I in der

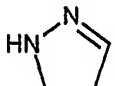

R¹ für Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht

X für Sauerstoff oder -NH steht,

10 A für Wasserstoff steht

B für Hydroxy, -CO-Alkyl-R⁷, -S-CHF₂, -S(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -S-CF₃, oder -CH(OH)-CH₃, steht, oder

A und B unabhängig voneinander eine Gruppe

15  oder  bilden können,

R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomere und Salzen.

20

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

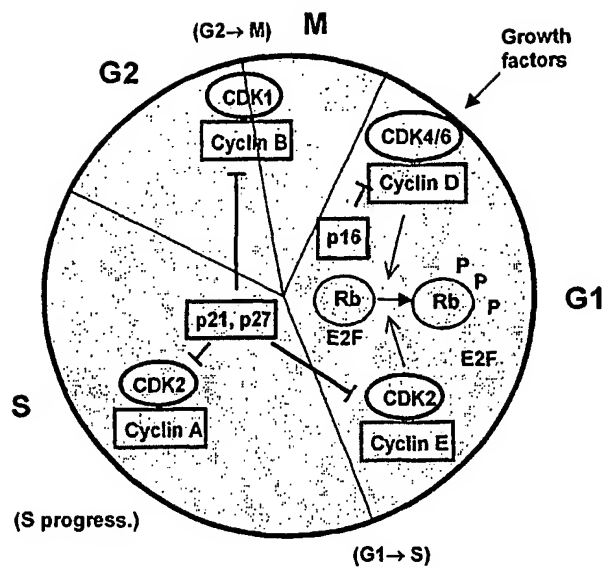
25

- 30 8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären

- Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter
infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene
Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis,
unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's
5 Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung,
AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut
neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und
Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen,
Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.
- 10
9. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1
bis 3 enthalten.
- 15 10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs,
Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse
Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative
Erkrankungen und virale Infektionen.
- 20
11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel gemäß
den Ansprüchen 6 bis 7 mit geeigneten Formulierungs- und
Trägerstoffen.
- 25
12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der
pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 6, als
Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen.
- 30
13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die
Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder
CDK9 ist.

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 6 als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).
- 5
15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.
- 10
16. Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 6, in Form eines Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Fig 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/48 A61K31/505 A61K31/506 A61P35/00 C07D239/47
 C07D239/34 C07D239/42 C07D405/12 C07D401/12 C07D403/12
 C07D409/12 C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P,X | DING, SHENG ET AL: "A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160 the whole document | 1-16 |
| P,X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21 January 2002 (2002-01-21) retrieved from STN XP002210161 Order Number F0487-0047 & "Ambinter Exploratory Library", AMBINTER, F-75016 PARIS | 1-3 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2002

Date of mailing of the international search report

12/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel. Application No

PCT/EP 02/05669

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|----------------------------|
| P,X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN XP002210162 Order Numbers CD207267, CD207266 & "Oak Samples Product List" 8 October 2001 (2001-10-08), OAK SAMPLES LTD., 03680 KIEV-142, UKRAINE --- | 1-3 |
| P,Y | WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17 January 2002 (2002-01-17) claims --- | 1-16 |
| X | WO 98 33798 A (DOHERTY ANNETTE MARIAN ;DOBRUSIN ELLEN MYRA (US); WARNER LAMBERT C) 6 August 1998 (1998-08-06) Seite 47 4-Hydroxymethylverbindungen page 141; table 2 claim 20 --- | 1-16 |
| X | WO 00 53595 A (BREault GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14 September 2000 (2000-09-14) claims page 51; examples 7-9 --- | 1-16 |
| Y | WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREault GLORIA ANNE (GB); JEWSBURY PHILLIP) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application claims --- | 1-16 |
| Y | WO 00 39101 A (BREault GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) claims --- | 1-16 |
| Y | WO 99 50251 A (CALVERT ALAN HILARY ;NOBLE MARTIN EDWARD MANTYLA (GB); BOYLE FRANC) 7 October 1999 (1999-10-07) claims --- | 1-16 |
| X | EP 0 310 550 A (CIBA GEIGY AG) 5 April 1989 (1989-04-05) claim 1 Tabelle 1 Verbindungen mit R3=H X Tabelle 3 Verbindungen mit R3=H --- | 1-3 4,5 |
| | o' --- -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05669

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26 March 1992 (1992-03-26) cited in the application claim 1 page 17 -page 57; table 1 ---- | 1-3 |
| X | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 249340, 265505 XP002210163 & NAITO, I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., vol. 6, 1958, pages 338-341, ----- | 1-3 |
| X | JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30 May 1991 (1991-05-30) claim 2 page 847, column 26; table 5 ----- | 1-3 |
| X | EP 0 224 339 A (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP)) 3 June 1987 (1987-06-03) claims 1-4 page 4; examples 3,13 ----- | 1-3 |
| X | BOSCHELLI D H ET AL: "SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDOÄ2,3-DÜPYRIMIDINES: IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 22, 1998, pages 4365-4377, XP002191993 ISSN: 0022-2623 page 4367; examples 42,43 ----- | 1-3 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/05669

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| WO 0204429 | A | 17-01-2002 | AU 6931701 A WO 0204429 A1 | 21-01-2002 17-01-2002 |
| WO 9833798 | A | 06-08-1998 | AU 6648098 A BR 9807305 A EP 0964864 A2 HR 980060 A1 JP 2001509805 T WO 9833798 A2 ZA 9800914 A | 25-08-1998 02-05-2000 22-12-1999 30-06-1999 24-07-2001 06-08-1998 09-11-1998 |
| WO 0053595 | A | 14-09-2000 | AU 2818700 A BR 0008770 A CN 1349528 T EP 1161428 A1 WO 0053595 A1 NO 20014317 A NZ 513893 A | 28-09-2000 08-01-2002 15-05-2002 12-12-2001 14-09-2000 01-11-2001 28-09-2001 |
| WO 0114375 | A | 01-03-2001 | AU 6583300 A BR 0013476 A CZ 20020617 A3 EP 1214318 A1 WO 0114375 A1 NO 20020832 A | 19-03-2001 30-04-2002 12-06-2002 19-06-2002 01-03-2001 12-04-2002 |
| WO 0039101 | A | 06-07-2000 | AU 1874300 A BR 9916590 A CN 1335838 T EP 1140860 A1 WO 0039101 A1 NO 20013038 A | 31-07-2000 23-10-2001 13-02-2002 10-10-2001 06-07-2000 22-08-2001 |
| WO 9950251 | A | 07-10-1999 | AU 3155199 A CA 2326357 A1 EP 1066266 A1 WO 9950251 A2 JP 2002509921 T | 18-10-1999 07-10-1999 10-01-2001 07-10-1999 02-04-2002 |
| EP 0310550 | A | 05-04-1989 | AT 89821 T AU 2287088 A BG 60541 B1 BR 8804955 A CA 1317952 A1 CA 1331759 A1 CA 1329934 A1 CN 1032441 A ,B CN 1064270 A ,B CN 1064191 A ,B CZ 8905753 A3 CZ 8806385 A3 CY 1770 A DE 3881320 D1 DK 85993 A DK 536288 A EP 0310550 A1 ES 2054867 T3 FI 884409 A ,B, | 15-06-1993 06-04-1989 28-08-1995 02-05-1989 18-05-1993 30-08-1994 31-05-1994 19-04-1989 09-09-1992 09-09-1992 16-11-1994 16-11-1994 20-10-1995 01-07-1993 20-07-1993 29-03-1989 05-04-1989 16-08-1994 29-03-1989 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/05669

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| EP 0310550 | A | HK 21394 A | 18-03-1994 |
| | | HR 940473 A1 | 30-04-1996 |
| | | HU 47787 A2 | 28-04-1989 |
| | | HU 213938 B | 28-11-1997 |
| | | IE 62424 B | 08-02-1995 |
| | | IL 87866 A | 13-05-1993 |
| | | IL 102422 A | 10-06-1993 |
| | | IL 102423 A | 15-03-1993 |
| | | JP 1113374 A | 02-05-1989 |
| | | JP 1924134 C | 25-04-1995 |
| | | JP 6049689 B | 29-06-1994 |
| | | KR 9206738 B1 | 17-08-1992 |
| | | LV 10613 A | 20-04-1995 |
| | | LV 10613 B | 20-04-1996 |
| | | LV 10614 A | 20-04-1995 |
| | | LV 10614 B | 20-04-1996 |
| | | LV 10556 A | 20-04-1995 |
| | | LV 10556 B | 20-04-1996 |
| | | LV 10676 A | 20-06-1995 |
| | | LV 10676 B | 20-04-1996 |
| | | MD 38 B1 | 31-08-1994 |
| | | MD 501 B1 | 29-03-1996 |
| | | MD 206 B1 | 31-05-1995 |
| | | MX 13166 A | 01-09-1993 |
| | | NO 884284 A ,B, | 29-03-1989 |
| | | NO 932441 A | 29-03-1989 |
| | | NZ 226323 A | 26-04-1990 |
| | | PH 26459 A | 27-07-1992 |
| | | PL 274899 A1 | 11-12-1989 |
| | | PL 281026 A1 | 05-03-1990 |
| DE 4029650 | A | 26-03-1992 | DE 4029650 A1 26-03-1992 |
| JP 03127790 | A | 30-05-1991 | NONE |
| EP 0224339 | A | 03-06-1987 | DE 3676460 D1 07-02-1991 |
| | | | DE 224339 T1 05-11-1987 |
| | | | EP 0224339 A2 03-06-1987 |
| | | | JP 1901608 C 27-01-1995 |
| | | | JP 6029263 B 20-04-1994 |
| | | | JP 63208581 A 30-08-1988 |
| | | | KR 9300149 B1 09-01-1993 |
| | | | KR 9300150 B1 09-01-1993 |
| | | | US 4988704 A 29-01-1991 |
| | | | US 4814338 A 21-03-1989 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05669

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/48 A61K31/505 A61K31/506 A61P35/00 C07D239/47
 C07D239/34 C07D239/42 C07D405/12 C07D401/12 C07D403/12
 C07D409/12 C07D417/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P,X | DING, SHENG ET AL: "A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2002), 124(8), 1594-1596, XP002210160 das ganze Dokument | 1-16 |
| P,X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21. Januar 2002 (2002-01-21) retrieved from STN XP002210161 Order Number F0487-0047 & "Ambinter Exploratory Library", AMBINTER, F-75016 PARIS --- -/-- | 1-3 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. August 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| P,X | <p>DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN XP002210162 Order Numbers CD207267, CD207266 & "Oak Samples Product List" 8. Oktober 2001 (2001-10-08), OAK SAMPLES LTD., 03680 KIEV-142, UKRAINE</p> | 1-3 |
| P,Y | <p>WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Ansprüche</p> | 1-16 |
| X | <p>WO 98 33798 A (DOHERTY ANNETTE MARIAN ;DOBRUSIN ELLEN MYRA (US); WARNER LAMBERT C) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 47 4-Hydroxymethylverbindungen Seite 141; Tabelle 2 Anspruch 20</p> | 1-16 |
| X | <p>WO 00 53595 A (BREAULT GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14. September 2000 (2000-09-14) Ansprüche Seite 51; Beispiele 7-9</p> | 1-16 |
| Y | <p>WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREAULT GLORIA ANNE (GB); JEWSBURY PHILLIP) 1. März 2001 (2001-03-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche</p> | 1-16 |
| Y | <p>WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Ansprüche</p> | 1-16 |
| Y | <p>WO 99 50251 A (CALVERT ALAN HILARY ;NOBLE MARTIN EDWARD MANTYLA (GB); BOYLE FRANC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Ansprüche</p> | 1-16 |
| X | <p>EP 0 310 550 A (CIBA GEIGY AG) 5. April 1989 (1989-04-05) Anspruch 1</p> | 1-3 |
| X | <p>Tabelle 1 Verbindungen mit R3=H Tabelle 3 Verbindungen mit R3=H</p> | 4,5 |
| | <p>--- -/---</p> | |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | DE 40 29 650 A (HOECHST AG) 26. März 1992 (1992-03-26) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Seite 17 -Seite 57; Tabelle 1 --- | 1-3 |
| X | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 249340, 265505 XP002210163 & NAITO, I. ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., Bd. 6, 1958, Seiten 338-341, --- | 1-3 |
| X | JP 03 127790 A (MORISHITA PHARMACEUT CO LTD) 30. Mai 1991 (1991-05-30) Anspruch 2 Seite 847, Spalte 26; Tabelle 5 --- | 1-3 |
| X | EP 0 224 339 A (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP)) 3. Juni 1987 (1987-06-03) Ansprüche 1-4 Seite 4; Beispiele 3,13 --- | 1-3 |
| X | BOSCHELLI D H ET AL: "SYNTHESIS AND TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 2-AMINO-8-H-PYRIDOÄ2,3-DÜPYRIMIDINES: IDENTIFICATION OF POTENT, SELECTIVE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 41, Nr. 22, 1998, Seiten 4365-4377, XP002191993 ISSN: 0022-2623 Seite 4367; Beispiele 42,43 ----- | 1-3 |

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-16 (teilweise)

Die vorliegenden Ansprüche beziehen sich u. a. auf "Isomere" strukturell definierter Verbindungen. Da unter "Isomeren" normalerweise Verbindungen mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher Struktur (z. B. Konstitution) verstanden werden, ist nicht klar, auf welche Verbindungen die Ansprüche in dieser Beziehung gerichtet sein sollen (Art. 6 PCT). Die Recherche wurde daher auf strukturell in den Ansprüchen definierte Verbindungen beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05669

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 12-16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-16 (teilweise)
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05669

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|
| WO 0204429 | A | 17-01-2002 | AU | 6931701 A | 21-01-2002 |
| | | | WO | 0204429 A1 | 17-01-2002 |
| WO 9833798 | A | 06-08-1998 | AU | 6648098 A | 25-08-1998 |
| | | | BR | 9807305 A | 02-05-2000 |
| | | | EP | 0964864 A2 | 22-12-1999 |
| | | | HR | 980060 A1 | 30-06-1999 |
| | | | JP | 2001509805 T | 24-07-2001 |
| | | | WO | 9833798 A2 | 06-08-1998 |
| | | | ZA | 9800914 A | 09-11-1998 |
| WO 0053595 | A | 14-09-2000 | AU | 2818700 A | 28-09-2000 |
| | | | BR | 0008770 A | 08-01-2002 |
| | | | CN | 1349528 T | 15-05-2002 |
| | | | EP | 1161428 A1 | 12-12-2001 |
| | | | WO | 0053595 A1 | 14-09-2000 |
| | | | NO | 20014317 A | 01-11-2001 |
| | | | NZ | 513893 A | 28-09-2001 |
| WO 0114375 | A | 01-03-2001 | AU | 6583300 A | 19-03-2001 |
| | | | BR | 0013476 A | 30-04-2002 |
| | | | CZ | 20020617 A3 | 12-06-2002 |
| | | | EP | 1214318 A1 | 19-06-2002 |
| | | | WO | 0114375 A1 | 01-03-2001 |
| | | | NO | 20020832 A | 12-04-2002 |
| WO 0039101 | A | 06-07-2000 | AU | 1874300 A | 31-07-2000 |
| | | | BR | 9916590 A | 23-10-2001 |
| | | | CN | 1335838 T | 13-02-2002 |
| | | | EP | 1140860 A1 | 10-10-2001 |
| | | | WO | 0039101 A1 | 06-07-2000 |
| | | | NO | 20013038 A | 22-08-2001 |
| WO 9950251 | A | 07-10-1999 | AU | 3155199 A | 18-10-1999 |
| | | | CA | 2326357 A1 | 07-10-1999 |
| | | | EP | 1066266 A1 | 10-01-2001 |
| | | | WO | 9950251 A2 | 07-10-1999 |
| | | | JP | 2002509921 T | 02-04-2002 |
| EP 0310550 | A | 05-04-1989 | AT | 89821 T | 15-06-1993 |
| | | | AU | 2287088 A | 06-04-1989 |
| | | | BG | 60541 B1 | 28-08-1995 |
| | | | BR | 8804955 A | 02-05-1989 |
| | | | CA | 1317952 A1 | 18-05-1993 |
| | | | CA | 1331759 A1 | 30-08-1994 |
| | | | CA | 1329934 A1 | 31-05-1994 |
| | | | CN | 1032441 A ,B | 19-04-1989 |
| | | | CN | 1064270 A ,B | 09-09-1992 |
| | | | CN | 1064191 A ,B | 09-09-1992 |
| | | | CZ | 8905753 A3 | 16-11-1994 |
| | | | CZ | 8806385 A3 | 16-11-1994 |
| | | | CY | 1770 A | 20-10-1995 |
| | | | DE | 3881320 D1 | 01-07-1993 |
| | | | DK | 85993 A | 20-07-1993 |
| | | | DK | 536288 A | 29-03-1989 |
| | | | EP | 0310550 A1 | 05-04-1989 |
| | | | ES | 2054867 T3 | 16-08-1994 |
| | | | FI | 884409 A ,B, | 29-03-1989 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05669

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0310550 | A | HK 21394 A | 18-03-1994 |
| | | HR 940473 A1 | 30-04-1996 |
| | | HU 47787 A2 | 28-04-1989 |
| | | HU 213938 B | 28-11-1997 |
| | | IE 62424 B | 08-02-1995 |
| | | IL 87866 A | 13-05-1993 |
| | | IL 102422 A | 10-06-1993 |
| | | IL 102423 A | 15-03-1993 |
| | | JP 1113374 A | 02-05-1989 |
| | | JP 1924134 C | 25-04-1995 |
| | | JP 6049689 B | 29-06-1994 |
| | | KR 9206738 B1 | 17-08-1992 |
| | | LV 10613 A | 20-04-1995 |
| | | LV 10613 B | 20-04-1996 |
| | | LV 10614 A | 20-04-1995 |
| | | LV 10614 B | 20-04-1996 |
| | | LV 10556 A | 20-04-1995 |
| | | LV 10556 B | 20-04-1996 |
| | | LV 10676 A | 20-06-1995 |
| | | LV 10676 B | 20-04-1996 |
| | | MD 38 B1 | 31-08-1994 |
| | | MD 501 B1 | 29-03-1996 |
| | | MD 206 B1 | 31-05-1995 |
| | | MX 13166 A | 01-09-1993 |
| | | NO 884284 A ,B, | 29-03-1989 |
| | | NO 932441 A | 29-03-1989 |
| | | NZ 226323 A | 26-04-1990 |
| | | PH 26459 A | 27-07-1992 |
| | | PL 274899 A1 | 11-12-1989 |
| | | PL 281026 A1 | 05-03-1990 |
| DE 4029650 | A | 26-03-1992 | DE 4029650 A1 |
| JP 03127790 | A | 30-05-1991 | KEINE |
| EP 0224339 | A | 03-06-1987 | DE 3676460 D1 |
| | | | DE 224339 T1 |
| | | | EP 0224339 A2 |
| | | | JP 1901608 C |
| | | | JP 6029263 B |
| | | | JP 63208581 A |
| | | | KR 9300149 B1 |
| | | | KR 9300150 B1 |
| | | | US 4988704 A |
| | | | US 4814338 A |